

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Тоа ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Ги молиме здравствените лица да пријават какви било претпоставени несакани реакции на лекот. Видете го делот 4.8 за да дознаете како да ги пријавите несаканите реакции.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Vaxneuvance е суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц
Пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина (15-валентна, адсорбирана)

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 доза (0,5 mL) содржи:

Пневмококен полисахарид серотип 1 ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 3 ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 4 ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 5 ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 6A ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 6B ^{1,2}	4,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 7F ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 9V ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 14 ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 18C ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 19A ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 19F ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 22F ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 23F ^{1,2}	2,0 микрограми
Пневмококен полисахарид серотип 33F ^{1,2}	2,0 микрограми

¹Конјугиран за носечкиот протеин CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ е нетоксичен мутиран облик на токсинот на дифтерија (кој потекнува од *Corynebacterium diphtheriae* C7) изразен рекомбинантно во *Pseudomonas fluorescens*.

²Адсорбиран на алуминиум фосфатен адјувант.

1 доза (0,5 mL) содржи 125 микрограми алуминиум (Al³⁺) и приближно 30 микрограми од носечкиот протеин CRM₁₉₇.

За целосната листа на ексципиенси, видете го делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање (инјекција).
Вакцината е опалесцентна суспензија.



Handwritten signature

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Vaxneuvance е индицирана за активна имунизација за превенција на инвазивна болест, пневмонија и акутен отитис медиа предизвикани од *Streptococcus pneumoniae* кај доенчиња, деца и адолесценти на возраст од 6 недели до помалку од 18 години.

Vaxneuvance е индицирана за активна имунизација за превенција на инвазивна болест и пневмонија предизвикани од *Streptococcus pneumoniae* кај лица на возраст од 18 години и постари.

Видете ги деловите 4.4. и 5.1. за информации во врска со заштитата од специфични пневмококни серотипови.

Употребата на Vaxneuvance треба да е во согласност со официјалните препораки.

4.2 Дозирање и метод на давање на лекот

Дозирање

Распоред на рутинска вакцинација кај доенчиња и деца на возраст од 6 недели до помалку од 2 години	
Примарна серија со две дози проследена со бустер доза	Препорачаниот распоред на имунизација се состои од 3 дози од Vaxneuvance, секоја од 0,5 mL. Првата доза се дава рано, на возраст од 6 недели, а втората доза се дава 8 недели подоцна. Третата (бустер) доза се препорачува на возраст помеѓу 11 до 15 месеци.
Примарна серија со три дози проследена со бустер доза	Може да се даде распоред на имунизација што се состои од 4 дози од Vaxneuvance, секоја од 0.5 mL. Оваа примарна серија се состои од 3 дози, со тоа што првата доза се дава рано, на возраст од 6 недели, со интервал помеѓу дозите од 4 до 8 недели во примарната серија. Четвртата (бустер) доза се препорачува на возраст помеѓу 11 до 15 месеци и најмалку 2 месеци по третата доза.
Предвремено родени доенчиња (<37 недели на гестација при раѓањето)	Препорачаниот распоред на имунизација се состои од примарна серија од три дози од Vaxneuvance проследена со четврта (бустер) доза, секоја од 0,5 mL, според дозирањето за примарната серија од три дози проследена со бустер доза (видете ги деловите 4.4 и 5.1).
Претходна вакцинација со друга пневмококна конјугирана вакцина	Доенчињата и децата кои започнале имунизација со друга пневмококна конјугирана вакцина може да се префрлат на Vaxneuvance во кој било момент во распоредот (видете го делот 5.1).
Распоред за надоместување на вакцинација за деца на возраст од 7 месеци до помалку од 18 години	
Невакцинирани доенчиња на возраст од 7 до помалку од 12 месеци	3 дози, секоја од 0,5 mL, со што првите две дози се даваат на растојание од 4 недели. Третата (бустер) доза се препорачува по 12-месечна возраст, разделена од втората доза за најмалку месеци.
Невакцинирани деца на возраст од 12 месеци до помалку од 2 години	2 дози, секоја од 0,5 mL, со интервал од 2 месеци помеѓу дозите.

Невакцинирани или нецелосно вакцинирани деца и адолесценти на возраст од 2 до помалку од 18 години	1 доза (0,5 mL). Ако претходно била дадена пневмококна конјугирана вакцина, најмалку 2 месеци треба да поминат пред да се даде Vaxneuvance.
Распоред на вакцинација за лица на возраст од 18 години и постари	
Лица на возраст од 18 години и постари	1 доза (0,5 mL). Потребата од ревакцинација со последователна доза од Vaxneuvance не била утврдена.

Посебни популации

Една или повеќе дози од Vaxneuvance може да се дадат на лица кои имаат една или повеќе основни состојби кои претставуваат предиспозиција за зголемен ризик од пневмококна болест (како што се лица со српеста анемија или кои имаат инфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ) или приматели на трансплантирани хематопоеетички матични клетки (HSCT) или имунокомпетентни лица на возраст од 18 до 49 години со фактори на ризик за пневмококна болест; видете го делот 5.1).

Метод на давање на лекот

Вакцината треба да биде дадена преку интрамускулна инјекција. Пожелно место е anterolateralната страна од бутот кај доенчињата или во делтоидниот мускул од надлактицата кај децата и возрасните.

Нема достапни податоци за давање на лекот преку интрадермален пат.

За инструкции во врска со ракувањето со вакцината пред да биде дадена, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1 или на која било вакцина што содржи токсин на дифтерија.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и серискиот број на аплицираниот лек треба јасно да бидат евидентирани.

Предупредување поврзано со начинот на давање на лекот

Vaxneuvance не смее да се дава интраваскуларно.

Анафилакса

Како и со сите вакцини што се инјектираат, секогаш треба навремено да е достапен соодветен лекарски третман и надзор во случај на анафилактички настан по давањето на вакцината.



Истовремена болест

Вакцинацијата треба да се одложи кај лица кои страдаат од тешка акутна фебрилна болест или акутна инфекција. Присуството на мала инфекција и/или ниска температура не треба да ја одложат вакцинацијата.

Тромбоцитопенија и нарушувања во коагулацијата

Како и кај другите интрамускулни инјекции, вакцината треба да се дава со претпазливост на лица кои примаат терапија со антикоагуланти, или на лица со тромбоцитопенија или какво било нарушување во коагулацијата како што е хемофилијата. Кај овие лица може да се јави крвање или појава на модринки по интрамускулното давање на лекот. *Vaxneuvance* може да се даде субкутано доколку потенцијалната корист јасно ги надминува ризиците (видете го делот 5.1).

Апнеја кај предвремено родени доенчиња

Потенцијалниот ризик од апнеја и потребата за респираторно следење во период од 48-72 часа треба да се земат предвид кога се аплицира серијата на примарна имунизација кај доенчиња родени многу предвремено (родени ≤ 28 недели од гестација) и особено за тие со претходна историја на респираторна незрелост. Бидејќи користа од вакцинацијата е висока кај оваа група на доенчиња, генерално вакцинацијата не треба да се паузира или одложи.

Имунокомпромитирани лица

Имунокомпромитираните лица, кои дали поради употребата на имunosупресивна терапија, генетски дефект, инфекција со ХИВ или друга причина, може да имаат намален одговор од антитела на активната имунизација.

Податоците за безбедност и имуногеност за *Vaxneuvance* се достапни за лица кои имаат српеста анемија или инфекција со ХИВ или со трансплантација на хематопоетички матични клетки (видете го делот 5.1). Податоците за безбедноста и имуногеноста за *Vaxneuvance* не се достапни за лица во другите специфични имунокомпромитирани групи и вакцинацијата треба да се земе предвид на индивидуална основа.

Заштита

Како и со секоја вакцина, вакцинацијата со *Vaxneuvance* може да не ги заштити сите приматели на ваксината. *Vaxneuvance* ќе заштити единствено од серотиповите на *Streptococcus pneumoniae* вклучени во ваксината (видете ги деловите 2 и 5.1).

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 милиграми) по доза, односно во суштина тој е без натриум.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Различните инјекциски вакцини секогаш треба да се аплицираат на различни места на инјектирање.

Имunosупресивните терапии може да го намалат имунолошкиот одговор на вакцините.

Доенчиња и деца на возраст од 6 недели до помалку од 2 години

Vaxneuvance може да се дава истовремено со кој било од следните вакцинални антигени, било како моновалентни или комбинирани вакцини: дифтерија, тетанус, пертусис, полимиелитис (серотипови 1, 2 и 3), хепатитис А, хепатитис Б, *Haemophilus influenzae* тип б, сипаници, заушки, рубеола, варицела и ротавирусна вакцина.



Деца и адолесценти на возраст од 2 до помалку од 18 години

Нема податоци за истовремено давање на Vaxneuvance со други вакцини.

Податоците од постмаркетиншките клинички студии што го проценувале влијанието на профилактичката употреба на антипиретици (ибупрофен и парацетамол) врз имунолошкиот одговор на други пневмококни вакцини укажуваат дека давањето антипиретици истовремено или во истиот ден на вакцинацијата може да го намали имунолошкиот одговор по серијата за доенчиња. Одговорите на бустер дозата аплицирана на 12 месеци биле без влијание. Клиничката значајност на ова забележување не е позната.

Возрасни лица

Vaxneuvance може да се дава истовремено со сезонската квадривалентна вакцина за инфлуенца (фрагментиран вирион, неактивиран). Нема податоци за истовремено давање на Vaxneuvance со други вакцини.

4.6 Фертиленост, бременост и лактација

Бременост

Постои ограничено искуство со употребата на Vaxneuvance кај бремени жени.

Студиите со животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во поглед на бременоста, ембриолошкиот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3).

Аплицирањето на Vaxneuvance во бременоста треба единствено да се земе предвид кога потенцијалната корист го надминува секој потенцијален ризик за мајката и фетусот.

Доење

Не е познато дали Vaxneuvance се излачува во мајчиното млеко.

Фертилитет

Нема достапни хумани податоци за дејството на Vaxneuvance врз фертилитетот. Студиите со животни кај женки стаорци не укажуваат на штетни ефекти (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракувањето со машини

Vaxneuvance нема никакво или има незначително влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, некои од ефектите споменати во делот 4.8 „Несакани дејства“ може привремено да влијаат врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Педијатриска популација

Доенчиња и деца на возраст од 6 недели до помалку од 2 години

Безбедноста на Vaxneuvance кај здрави доенчиња, вклучувајќи и предвремено родени доенчиња (на возраст од 6 недели при првата вакцинација) и деца (на возраст од 11 до 25 месеци) била оценувана со режим од 3 дози или 4 дози во 5 клинички студии со вкупно 7.279 учесници.



Сите 5 студии ја проценувале безбедноста на Vaxneuvanse кога била аплицирана истовремено со други рутински педијатриски вакцини. Во овие студии, 4.286 учесници примале целосен режим од Vaxneuvanse, 2.405 учесници примале целосен режим од 13-валентната пневмококна конјугирана вакцина (PCV), а 538 учесници примале Vaxneuvanse кога се користел за да се комплетира режимот започнат со 13-валентната PCV (режим со мешани дози).

Најчестите несакани реакции биле пирексија $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (75,2%), иритабилност (74,5%), сомноленција (55,0%), болка на местото на инјектирање (44,4%), еритем на местото на инјектирање (41,7%), намален апетит (38,2%), индурација на местото на инјектирање (28,3%) и оток на местото на инјектирање (28,2%) врз основа на резултатите кај 3.589 учесници (Табела 1), со исклучок на учесниците кои примале режим со мешани дози. Повеќето од побараните несакани реакции биле слаби до умерени (врз основа на интензитетот или големината) и со кратко времетраење (≤ 3 дена). Тешки реакции (дефинирани како екстремна nelaгодност или неможност за вршење вообичаени активности или големина на реакцијата на местото на инјектирање $> 7,6\text{ cm}$) се појавиле кај $\leq 3,5\%$ од доенчињата и децата по која било доза, со исклучок на иритабилноста што се појавила кај 11,4% од учесниците.

Деца и адолесценти на возраст од 2 до помалку од 18 години

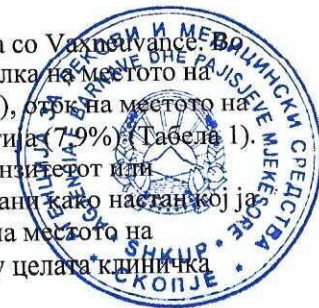
Безбедноста на Vaxneuvanse кај здрави деца и адолесценти била оценувана во студија што вклучувала 352 учесника на возраст од 2 до помалку од 18 години, од кои 177 примале единечна доза од Vaxneuvanse. Во оваа возрасна група, 42,9% од сите учесници имале историја на претходна вакцинација со пневмококна конјугирана вакцина од пониска валентност.

Најчестите несакани реакции биле болка на местото на инјектирање (54,8%), мијалгија (23,7%), оток на местото на инјектирање (20,9%), еритем на местото на инјектирање (19,2%), замор (15,8%), главоболка (11,9%), индурација на местото на инјектирање (6,8%) и пирексија $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (5,6%) (Табела 1). Повеќето од побараните несакани реакции биле слаби до умерени (врз основа на интензитетот или големината) и со кратко времетраење (≤ 3 дена); тешки реакции (дефинирани како екстремна nelaгодност или неможност за вршење вообичаени активности или големина на реакцијата на местото на инјектирање $> 7,6\text{ cm}$) се појавиле кај $\leq 4,5\%$ од децата и адолесцентите.

Возрасни лица на возраст од 18 години и постари

Безбедноста на Vaxneuvanse кај здрави и имунокомпетентни возрасни лица била оценувана во 6 клинички студии кај 7.136 возрасни лица на возраст ≥ 18 години. Дополнителна клиничка студија оценувала 302 возрасни лица на возраст ≥ 18 години кои имале ХИВ. Vaxneuvanse бил даван на 5.630 возрасни лица; 1.241 биле на возраст од 18 до 49 години, 1.911 биле на возраст од 50 до 64 години, а 2.478 биле на возраст од 65 години и постари. Од тие кои го примале Vaxneuvanse, 1.134 биле имунокомпетентни возрасни лица на возраст од 18 до 49 години кои немале ($n=285$), имале 1 ($n=620$) или имале ≥ 2 ($n=229$) фактори на ризик за пневмококна болест и 152 биле возрасни лица на возраст од ≥ 18 години кои имале ХИВ. Дополнително на тоа, 5.253 возрасни лица претходно немале примано пневмококна вакцина, а 377 возрасни лица биле претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина (PPV23) најмалку 1 година пред вклучувањето.

Биле побарани најчесто пријавуваните несакани реакции по вакцинацијата со Vaxneuvanse. Во збирната анализа од седумте студии, најчестите несакани реакции биле болка на местото на инјектирање (64,6%), замор (23,4%), мијалгија (20,7%), главоболка (17,3%), оток на местото на инјектирање (16,1%), еритем на местото на инјектирање (11,3%) и артралгија (7,9%) (Табела 1). Повеќето од побараните несакани реакции биле слаби (врз основа на интензитетот или големината) и со кратко времетраење (≤ 3 дена); тешки реакции (дефинирани како настан кој ја спречува нормалната секојдневна активност или големина на реакцијата на местото на инјектирање $> 10\text{ cm}$) кои се појавиле кај $\leq 1,5\%$ од возрасните лица преку целата клиничка програма.



Постарите возрасни лица пријавиле помалку несакани реакции отколку помладите возрасни лица.

Табеларна листа на несакани реакции

Во клиничките студии со возрасни лица, локалните и системските несакани реакции биле побарани секојдневно по вакцинацијата за 5 и 14 дена, поединечно, а кај доенчињата, децата и адолесцентите до 14 дена по вакцинацијата. Кај сите популации, непобараните несакани реакции биле пријавени за 14 дена по вакцинацијата.

Несаканите реакции пријавени за сите возрасни групи се наведени во овој дел според системската класификација на органи, во опаѓачки редослед на зачестеност и сериозност. Зачестеноста е дефинирана на следниот начин:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- Многу ретки ($< 1/10.000$)
- Не е познато (не може да се процени од достапните податоци).



Табела 1: Табеларна листа на несакани реакции

Системска класификација на органи	Несакани реакции	Зачестеност		
		Досенчиња/Деца/Адолесценти		Возрасни
		6 нед. до <2 год.	2 до <18 год. [§]	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Намален апетит	Многу чести	Чести	-
Психијатриски нарушувања	Иритабилност	Многу чести	Чести	-
Нарушувања на имунолошкиот систем	Хиперсензитивна реакција вклучувајќи едем на јазикот, зацрвенување и стегане во грлото	-	-	Ретки
Нарушувања на нервниот систем	Сомноленција	Многу чести	Чести	-
	Главоболка	-	Многу чести	Многу чести
	Зашеметеност	-	-	Помалку чести [†]
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Уртикарија	Чести	Чести	Ретки
	Исип	Чести	Непознато [‡]	Помалку чести
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	-	Чести	Помалку чести [†]
	Повраќање	Чести	Помалку чести	Помалку чести
Нарушувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво	Мијалгија	-	Многу чести	Многу чести
	Артралгија	-	-	Чести*
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација	Пирексија [‡]	Многу чести	Чести	Помалку чести [†]
	≥39°C	Многу чести	-	-
	≥40 °C	Чести	-	-
	Болка на местото на инјектирање	Многу чести	Многу чести	Многу чести
	Еритем на местото на инјектирање	Многу чести	Многу чести	Многу чести
	Оток на местото на инјектирање	Многу чести	Многу чести	Многу чести
	Индурација на местото на инјектирање	Многу чести	Чести	-
	Уртикарија наместото на инјектирање	Помалку чести	-	-
	Замор	-	Многу чести	Многу чести
	Пруритус на местото на инјектирање	-	-	Чести
	Топлина на местото на инјектирање	-	-	Помалку чести
	Модринка/хематом на местото на инјектирање	Чести	Чести	Помалку чести
	Морници	-	-	Помалку чести

[§]Различни системски несакани дејства биле побарани за учесниците на возраст од 2 до <3 години, отколку за учесниците на возраст ≥3 до помалку од 18 години. За учесниците на возраст <3 години (Vaxneuvance N=32, 13-валентна PCV N=28), биле побарани намален апетит, иритабилност, сомноленција и уртикарија од денот 1 до денот 14 по вакцинацијата. За учесниците на возраст ≥3 до 18 години, биле побарани замор, главоболка, мијалгија и уртикарија од денот 1 до денот 14 по вакцинацијата.

[†]чести кај возрасни лица на возраст од 18 до 49 години

[‡]Во клиничките испитувања, не биле забележани настани по Vaxneuvance кај здрави деца и адолесценти, а два настани биле забележани во посебните популации (српеста анемија и ХИВ).

*многу чести кај возрасни лица на возраст од 18 до 49 години

[‡]дефинирано како температура ≥38 °C

Дополнителни информации за другите режими на дозирање, распореди на вакцинација и посебни популации

Режим на мешани дози од различни пневмококни конјугирани вакцини

Безбедносните профили на режимите на мешани 4 дози од Vaxneuvance и 13-валентната PCV кај здрави доенчиња и деца биле генерално споредливи со тие што имале целосен режим од 4 дози со Vaxneuvance или со 13-валентната PCV (видете го делот 5.1).

Распоред за надоместување на вакцинација

Безбедноста била исто така оценувана како распоред на вакцинација за надоместување кај 126 здрави доенчиња и деца на возраст од 7 месеци до помалку од 2 години кои примале 2 или 3 дози од Vaxneuvance врз основа на возраста при вклучувањето. Безбедносниот профил на распоредот за надоместување на вакцинација бил генерално конзистентен на безбедносниот профил на распоредот на рутинска вакцинација започнат на возраст од 6 недели (видете го делот 5.1).

Деца и адолесценти со српеста анемија или кои имаат ХИВ

Безбедноста била исто така оценувана кај 69 деца и адолесценти на возраст од 5 до помалку од 18 години со српеста анемија и кај 203 деца и адолесценти на возраст од 6 до помалку од 18 години со ХИВ, од кои сите примале единечна доза од Vaxneuvance. Безбедносниот профил на Vaxneuvance кај деца со овие состојби бил генерално конзистентен на безбедносниот профил кај здрави деца (видете го делот 5.1).

Деца и возрасни лица кои примале трансплантирани хематопоеетички матични клетки

Безбедноста била исто така оценувана кај 131 возрасно лице и 8 деца на возраст ≥ 3 години кои имале примено алогенетска трансплантација на хематопоеетички матични клетки (allo-HSCT) 3 до 6 месеци пред вклучувањето, од кои сите примале помеѓу 1 и 4 дози од Vaxneuvance. Безбедносниот профил на Vaxneuvance кај примателите на allo-HSCT бил генерално конзистентен на безбедносниот профил кај здрава популација.

Пријавување на претпоставени несакани реакции

Многу е важно да се пријават претпоставените несакани реакции по ставањето на лекот во промет. Тоа овозможува континуиран надзор на рамнотежата помеѓу користа и ризикот од лекот. Од здравствените лица се очекува да ги пријават претпоставените несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема податоци во поглед на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: вакцини, пневмококни вакцини, АТС код: J07AL02

Механизам на дејство

Vaxneuvance содржи 15 прочистени пневмококни капсуларни полисахариди од *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, со дополнителните серотипови 22F и 33F), од кои секој е конјугиран за носечкиот протеин (CRM₁₉₇). Vaxneuvance го предизвикува имунолошкиот одговор зависен од Т-клетките и поттикнува создавање антитела што ја засилуваат опсонизацијата, фагоцитозата и уништувањето на пневмококот за да заштитат од пневмококна болест.



Имунолошките одговори по природната изложеност на *Streptococcus pneumoniae* или по пневмококна вакцинација може да се одредат преку мерење на одговорите на опсонофагоцитната активност (opsonophagocytic activity - OPA) и имуноглобулинот G (IgG). OPA ги претставува функционалните антитела и се смета за важна заменска имунолошка мерка за заштита од пневмококна болест кај возрасни лица. Кај деца, нивото на IgG антитела специфични за серотипот што одговара на $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ со користење на ензимски имуносорбентната анализа (enzyme linked immuno sorbent assay- ELISA) на C3O било употребено како гранична вредност за клиничката евалуација на пневмококните конјугирани вакцини.

Клиничка имуногеност кај здрави доенчиња, деца и адолесценти

Имуногеноста била оценувана преку стапки на одговори на IgG специфични за серотипот (соодносот на учесници што ја задоволуваат граничната вредност од $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ од IgG специфична за серотипот) и концентрациите на геометриска средна вредност на IgG (GMC) на 30 дена по примарната серија и/или по (бустер) дозата за мали деца. Во подгрупа на учесници, геометриските средни вредности на титарите (GMT) биле исто така измерени на 30 дена по примарната серија и/или по дозата за мали деца.

Доенчиња и деца што примале според распоред на рутинска вакцинација

Режим од 3 дози (примарна серија од 2 дози + 1 доза за мали деца)

Во двојно слепата, активна студија контролирана со компаратор (Протокол 025), биле рандомизирани 1.184 учесници за да примаат Vaxneuvance или 13-валентната PCV во режим од 3 дози. Првите две дози биле аплицирани на доенчиња на возраст на 2 и 4 месеци (примарна серија), а третата доза била аплицирана на деца на возраст на 11 до 15 месеци (доза за мали деца). Учесниците исто така примале други педијатриски вакцини истовремено, вклучувајќи ја ротавирусната вакцина (жива) со примарната серија за доенчиња и конјугирана вакцина против дифтерија, тетанус, пертусис (ацелуларна), хепатитис Б (rDNA), полиомиелитис (неактивиран), *Haemophilus influenzae* тип б (адсорбирана) со сите 3 дози во целосниот режим.

Vaxneuvance покажува имунолошки одговори, како што е оценето преку стапките на одговор на IgG, IgG GMC и OPA GMT, за сите 15 серотипови содржани во вакцината. На 30 дена по примарната серија од две дози, стапките на одговор на IgG специфични за серотипот и GMC биле генерално споредливи за 13-те заеднички серотипови, а повисоки за 2-та дополнителни серотипови (22F и 33F) кај примателите на Vaxneuvance, во споредба со примателите на 13-валентната PCV (Табела 2). На 30 дена по дозата за мали деца, Vaxneuvance е супериорен на 13-валентната PCV за 13-те заеднички серотипови и е супериорен за 2-та дополнителни серотипови, како што е оценето преку стапката на одговор на IgG и IgG GMC (Табела 3).



Табела 2: Стапки на одговор на IgG специфични за серотипот и IgG GMC на 30 дена по примарната серија од 2 дози (режим со 3 дози, Протокол 025)

Пневмококен серотип	Стапки на одговор на IgG ≥0,35 µg/mL			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=497)	13-валентна PCV (n=468-469)	Разлика на процентуална точка* (Vaxneuvance - 13-валентна PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=497)	13-валентна PCV (n=468-469)	GMC размер** (Vaxneuvance/ 13-валентна PCV) (95% CI)**
	Забележан процент на одговор	Забележан процент на одговор		GMC	GMC	
13 заеднички серотипови†						
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 дополнителни серотипови во 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)

* Проценетата разлика и CI за разлика на процентуална точка се базирани на методот на Миетинен и Нурминен.

** Соодносот на GMC и CI се пресметани со користење на t-дистрибуција со проценка на отстапувањето од линеарниот модел специфичен за серотипот со користење на природните логаритамски трансформирани концентрации на антитела како одговор и единечен термин за групата со вакцинација.

† Заклучокот за неинфериорноста за 13-те заеднички серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI што е $> 1,0$ процентни точки за разликата во стапките на одговор на IgG (Vaxneuvance– 13-валентна PCV) или $> 0,5$ за соодносот на IgG GMC (Vaxneuvance/13-валентна PCV).

‡ Заклучокот за супериорноста за 2-та дополнителни серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI што е $> 2,0$ процентни точки за разликата во стапките на одговор на IgG (Vaxneuvance– 13-валентна PCV) или $> 2,0$ за соодносот на IgG GMC (Vaxneuvance/13-валентна PCV).

n=број на учесници што биле рандомизирани, вакцинирани и кои придонеле за анализата.

CI=интервал на доверливост; GMC=геометриска средна концентрација ($\mu\text{g/mL}$); IgG=имуноглобулин G.



Табела 3: Стапки на одговор на IgG специфични за серотипот и IgG GMC на 30 дена по дозата за мали деца (режим со 3 дози, Протокол 025)

Пневмококен серотип	Стапки на одговор на IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13-валентна PCV (n=504-510)	Разлика на процентуална точка* (Vaxneuvance - 13-валентна PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=510-511)	13-валентна PCV (n=504-510)	GMC размер** (Vaxneuvance/13-валентна PCV) (95% CI)**
	Забележан процент на одговор	Забележан процент на одговор		GMC	GMC	
13 заеднички серотипови†						
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 дополнителни серотипови во 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)

* Проценетата разлика и CI за разлика на процентуална точка се базирани на методот на Мистинен и Нурминен.

**Соодносот на GMC и CI се пресметани со користење на т-дистрибуција со проценка на отстапувањето од линеарниот модел специфичен за серотипот со користење на природните логаритамски трансформирани концентрации на антитела како одговор и единечен термин за групата со вакцинација.

†Заклучокот за неинфериорноста за 13-те заеднички серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI што е > -10 процентни точки за разликата во стапките на одговор на IgG (Vaxneuvance- 13-валентна PCV) или $>0,5$ за соодносот на IgG GMC (Vaxneuvance/13-валентна PCV).

‡Заклучокот за супериорноста за 2-та дополнителни серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI што е >10 процентни точки за разликата во стапките на одговор на IgG (Vaxneuvance- 13-валентна PCV) или $>2,0$ за соодносот на IgG GMC (Vaxneuvance/13-валентна PCV).

n=број на учесници што биле рандомизирани, вакцинирани и кои придонеле за анализата.

CI=интервал на доверливост; GMC=геометриска средна концентрација ($\mu\text{g/mL}$); IgG=имуноглобулин G.

Дополнително на тоа, Vaxneuvance покажал функционални антитела, како што е оценето преку ОРА GMT специфични за серотипот на 30 дена по дозата за мали деца, што се генерално споредливи но малку пониски за 13-те серотипови заеднички со 13-валентната PCV. Клиничката релевантност на овој малку понизок одговор не е позната. ОРА GMT и заеднички 22F и 33F биле повисоки кај примателите на Vaxneuvance во споредба со примателите на 13-валентната PCV.

Во друга двојно слепа, активна студија контролирана со компаратор (Протокол 026), 1.191 учесник биле рандомизирани да примаат Vaxneuvance или 13-валентната PCV како режим од 3 дози даван истовремено со други педијатриски вакцини, вклучувајќи ја Vaxelis со сите три дози и M-M-RvaxPro и Varivax со дозата за мали деца. Примарната серија била аплицирана на доенчиња на возраст од 3 и 5 месеци проследена со дозата за мали деца на возраст од 12 месеци.



Vaxneuvance изведува имунолошки одговори, како што е оценето преку стапките на одговор на IgG, IgG GMC и OPA GMT за сите 15 серотипови содржани во вакцината. На 30 дена по дозата за мали деца, Vaxneuvance е неинфериорен на 13-валентната PCV за 13-те заеднички серотипови, а супериорен е за 2-та дополнителни серотипови, 22F и 33F, како што е оценето преку стапките на одговор на IgG. Слично на тоа, Vaxneuvance е неинфериорен на 13-валентната PCV за 13-те заеднички серотипови, а супериорен е на 13-валентната PCV за 2-та дополнителни серотипови, како што е оценето преку IgG GMC. По дозата за мали деца, Vaxneuvance генерира функционални антитела (OPA GMT) за сите 15 серотипови кои се генерално споредливи со 13-валентната PCV.

Режим со 4 дози (примарна серија од 3 дози + 1 доза за мали деца)

Режимот со 4 дози бил евалуиран кај здрави доенчиња во една студија од фаза 2 и три студии од фаза 3. Примарните серии биле аплицирани на доенчиња на возраст од 2, 4 и 6 месеци, а дозата за мали деца била аплицирана на деца на возраст од 12 до 15 месеци.

Во двојно слепа, активна студија контролирана со компаратор (Протокол 029), 1.720 учесници биле рандомизирани да примаат Vaxneuvance или 13-валентната PCV. Учесниците исто така примале и други педијатриски вакцини истовремено, вклучувајќи HBVaxPro (вакцина против хепатитис Б [рекомбинантна]), RotaTeq (ротавирусна вакцина, жива, перорална, пентавалентна) и за дифтерија, тетанус токсоида, ацелуларна пертусис адсорбирана, полиомиелитис (неактивирана), *Haemophilus* б конјугирана (тетанус токсоидна конјугирана) вакцина во серија за доенчиња. *Haemophilus* б конјугирана вакцина (тетанус токсоидна конјугирана), M-M-RvaxPro (жива вакцина против вирусот на сипаници, заушки и рубеола), Varivax (жива вакцина против вирусот на варицела) и Vaxta (неактивирана вакцина против хепатитис А) биле аплицирани истовремено со дозата за мали деца од Vaxneuvance.

Vaxneuvance покажува имунолошки одговори, како што е оценето преку стапките на одговор на IgG, IgG GMC и OPA GMT за сите 15 серотипови содржани во вакцината. На 30 дена по примарната серија, Vaxneuvance е неинфериорен на 13-валентната PCV за 13-те заеднички серотипови, како што е оценето преку стапките на одговор на IgG (Табела 4). Vaxneuvance е неинфериорен за 2-та дополнителни серотипови, како што е оценето преку стапките на одговор на IgG за серотиповите 22F и 33F кај примателите на Vaxneuvance во споредба составката на одговор за серотипот 23F кај примателите на 13-валентната PCV (најниска стапка на одговор за кој било од заедничките серотипови, со исклучок на серотипот 3), со процентуални разлики од 6,7% (95% CI: 4,6; 9,2) и 4,5% (95% CI: 7,8; 1,3), поединечно.

На 30 дена по примарната серија, IgG GMC специфични за серотипот се неинфериорни на 13-валентната PCV за 12 од 13-те заеднички серотипови. Одговорот на IgG на серотипот 6А за малку ги одминал претходно одредените критериуми на неинфериорност со мала маргина (0,48 наспроти >0,5) (Табела 4). Vaxneuvance е неинфериорен на 13-валентната PCV за 2-та дополнителни серотипови, како што е оценето преку IgG GMC специфични за серотипот за серотиповите 22F и 33F кај примателите на Vaxneuvance во споредба со IgG GMC за серотипот 4 кај примателите на 13-валентната PCV (најниска IgG GMC за кој било од заедничките серотипови, со исклучок на серотипот 3) со сооднос на GMC од 3,64 и 1,24, поединечно.

Дополнително на тоа, Vaxneuvance изведува имунолошки одговори на заедничкиот серотип 3 и 2-та дополнителни серотипови, што биле суштински повисоки во споредба со имунолошкиот одговор изнесен од 13-валентната PCV како што е оценето преку стапките на одговор на IgG и IgG GMC на 30 дена по примарната серија (Табела 4).



Табела 4: Стапки на одговор на IgG специфични за серотипот и IgG GMC на 30 дена по примарната серија од 3 дози (режим со 4 дози, Протокол 029)

Пневмококен серотип	Стапки на одговор на IgG ≥0,35 µg/mL			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13- валентна PCV (n=660- 665)	Разлика на процентуална точка* (Vaxneuvance - 13-валентна PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13- валентна PCV (n=660- 665)	GMC размер** (Vaxneuvance/ 13-валентна PCV) (95% CI)**
	Забележан процент на одговор	Забележан процент на одговор		GMC	GMC	
13 заеднички серотипови†						
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 дополнителни серотипови во 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)

* Проценетата разлика и CI за разлика на процентуална точка се базирани на методот на Миетинен и Нурминен.

**Соодносот на GMC и CI се пресметани со користење на t-дистрибуција со проценка на отстапувањето од линеарниот модел специфичен за серотипот со користење на природните логаритамски трансформирани концентрации на антитела како одговор и единечен термин за групата со вакцинација.

†Заклучокот за неинфериорноста за 13-те заеднички серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI што е > -10 процентни точки за разликата во стапките на одговор на IgG (Vaxneuvance- 13-валентна PCV) или $>0,5$ за соодносот на IgG GMC (Vaxneuvance/13-валентна PCV).

n=број на учесници што биле рандомизирани, вакцинирани и кои придонеле за анализата.

CI=интервал на доверливост; GMC=геометриска средна концентрација ($\mu\text{g/mL}$); IgG=имуноглобулин G.

На 30 дена по дозата за мали деца, IgG GMC специфични за серотипот за Vaxneuvance се неинфериорни на 13-валентната PCV за сите 13 заеднички серотипови и за 2-та дополнителни серотипови како што е оценето преку IgG GMC за серотиповите 22F и 33F кај примателите на Vaxneuvance во споредба со IgG GMC за серотипот 4 кај примателите на 13-валентната PCV (најниска IgG GMC за кој било од заедничките серотипови, со исклучок на серотипот 33F со сооднос на GMC од 4,69 и 2,59, поединечно (Табела 5).

Vaxneuvance покажал имунолошки одговори на заедничкиот серотип 3 и 2-та дополнителни серотипови, што биле суштински повисоки во споредба со имунолошкиот одговор изнесен од 13-валентната PCV како што е оценето преку стапките на одговор на IgG и IgG GMC на 30 дена по дозата за мали деца (Табела 5).



Табела 5: Стапки на одговор на IgG специфични за серотипот и IgG GMC на 30 дена по дозата за мали деца (режим со 4 дози, Протокол 029)

Пневмококен серотип	Стапки на одговор на IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13-валентна PCV (n=677-686)	Разлика на процентуална точка* (Vaxneuvance - 13-валентна PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13-валентна PCV (n=677-686)	GMC размер** (Vaxneuvance/13-валентна PCV) (95% CI)**
	Забележан процент на одговор	Забележан процент на одговор		GMC	GMC	
13 заеднички серотипови†						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 дополнителни серотипови во 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)

* Проценетата разлика и CI за разлика на процентуална точка се базирани на методот на Миетинен и Нурминен.

**Соодносот на GMC и CI се пресметани со користење на t-дистрибуција со проценка на отстапувањето од линеарниот модел специфичен за серотипот со користење на природните логаритамски трансформирани концентрации на антитела како одговор и единечен термин за групата со вакцинација.

†Заклучокот за неинфериорноста за 13-те заеднички серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI што е $>0,5$ за соодносот на IgG GMC (Vaxneuvance/13-валентна PCV).

n=број на учесници што биле рандомизирани, вакцинирани и кои придонеле за анализата.

CI=интервал на доверливост; GMC=геометриска средна концентрација ($\mu\text{g/mL}$); IgG=имуноглобулин G.

Vaxneuvance покажува функционални антитела, како што е оценето преку OPA GMT специфични за серотипот на 30 дена по примарната серија и по дозата за мали деца, што се генерално споредливи но малку пониски за 13-те серотипови заеднички со 13-валентната PCV. Клиничката релевантност на овој малку понизок одговор не е позната. OPA GMT и за дозата 22F и 33F биле повисоки кај примателите на Vaxneuvance во споредба со примателите на 13-валентната PCV.

Доенчиња и деца што примале режим на мешани дози од различни пневмококни конјугирани вакцини

Во двојно слепа, активна, дескриптивна студија контролирана со компаратор (Протокол 027), 900 учесници биле рандомизирани во сооднос 1:1:1:1 на една од петте групи на вакцинација за да примаат целосен режим или режим со мешано дозирање од пневмококни конјугирани вакцини. Во две групи на вакцинацијата, учесниците примале режим од 4 дози со Vaxneuvance или со 13-валентната PCV. Во трите други групи на вакцинација, сериите на вакцинација биле започнати со 13-валентната PCV и префрлени на Vaxneuvance во дозата 2, дозата 3 или дозата 4. Учесниците исто така примале и други педијатриски вакцини истовремено, вклучувајќи HBVaxPro (вакцина против хепатитис Б [рекомбинантна]) и RotaTeq (ротавирусна вакцина,



жива, перорална, пентавалентна). IgG GMC специфични за серотипот на 30 дена по дозата за мали деца, биле генерално споредливи за учесниците на кои им биле дадени мешани режими со Vaxneuvance и 13-валентната PCV и за учесниците на кои им бил даден целосен режим со 13-валентната PCV за 13-те заеднички серотипови, како што е оценето преку соодносите на IgG GMC.

Повисоки антитела на серотиповите 22F и 33F биле единствено забележани кога најмалку една доза од Vaxneuvance била аплицирана во текот на примарната серија за доенчиња и на возраст на мали деца.

Имуногеност кај предвремено родени доенчиња

Имунолошките одговори (IgG и ОРА специфични за серотипот) кај предвремено родени доенчиња кои примале 4 дози од пневмококна конјугирана вакцина во 4 двојно слепи студии, контролирани со активен компаратор (Протокол 025, Протокол 027, Протокол 029 и Протокол 031), биле генерално конзистентни на тие што биле забележани во севкупната популација на здрави доенчиња во овие студии (вклучувајќи ги предвремено родените доенчиња и доенчињата родени во редовен термин).

Доенчиња, деца и адолесценти што примале по распоред на вакцинација за надоместување

Во двојно слепа, активна, дескриптивна студија контролирана со компаратор (Протокол 024), 606 деца кои претходно не примале пневмококна вакцина или не биле целосно вакцинирани или комплетираше режим на дозирање со пневмококни конјугирани вакцини со пониска валентност, биле рандомизирани да примаат 1 до 3 дози од Vaxneuvance или 13-валентната PCV во три различни возрастни групи (на возраст од 7 до 11 месеци, 12 до 23 месеци и 24 месеци до помалку од 18 години), според распоред соодветен за возраста. Вакцинацијата за надоместување со Vaxneuvance покажала имунолошки одговори кај деца на возраст од 7 месеци до помалку од 18 години што биле споредливи со 13-валентната PCV за заедничките серотипови и биле повисоки од 13-валентната PCV за дополнителните серотипови 22F и 33F. Во секоја возрастна група, IgG GMC специфични за серотипот на 30 дена по последната доза од вакцината биле генерално споредливи помеѓу групите на вакцинација за 13-те заеднички серотипови и повисоки кај Vaxneuvance за 2-та дополнителни серотипови.

Имунолошки одговори по субкутано аплицирање кај доенчиња и деца

Во двојно слепа, активна, дескриптивна студија контролирана со компаратор (Протокол 033), 694 здрави јапонски доенчиња на возраст од 2 до 6 месеци биле рандомизирани да примаат Vaxneuvance или 13-валентната PCV како режим од 4 дози преку поткожно аплицирање. Првата доза биле дадена на возраст од 2 до 6 месеци, а втората и третата доза биле дадени на интервал од ≥ 27 дена од претходната доза. Четвртата доза била аплицирана на возраст од 12 до 15 месеци. Vaxneuvance покажал имунолошки одговори специфични за серотипот (IgG и ОРА) кај здрави доенчиња и мали деца, што биле генерално споредливи со 13-валентната PCV за заедничките серотипови и повисоки кај Vaxneuvance за 2-та дополнителни серотипови.

Клиничка имуногеност кај имунокомпетентни возрасни лица на возраст ≥ 18 години

Пет клинички студии (Протокол 007, Протокол 016, Протокол 017, Протокол 019 и Протокол 021) спроведени во Северна и Јужна Америка, Европа и азиско-пацифичкиот регион ја проценувале имуногеноста на Vaxneuvance кај здрави и имунокомпетентни возрасни лица во разни возрастни групи вклучувајќи и лица со или без претходна пневмококна вакцинација. Секоја клиничка студија вклучувала возрасни лица со стабилни основни медицински состојби (на пр. дијабетес мелитус, бубрежни нарушувања, хронична срцева болест, хронична болест на црниот дроб, хронична болест на белите дробови вклучувајќи астма) и/или бихејвиорални фактори на ризик (на пр. тековно користење тутун, зголемено конзумирање алкохол) кои се познати дека го зголемуваат ризикот од пневмококна болест.

Во секоја студија, имуногеноста била оценувана преку одговори на ОРА и IgG специфични за серотипот на 30 дена по вакцинацијата. Крајните точки на студијата ги вклучувале геометриските средни вредности на титарите (geometric mean titres - GMT) на ОРА и геометриските средни концентрации (geometric mean concentrations - GMC) на IgG. Клучната

студија (Протокол 019) наменета да ја покаже неинфериорноста на OPA GMT за 12 од 13 серотипови кои се заеднички за Vaxneuvanse и 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина, неинфериорноста и супериорноста за заедничкиот серотип 3 и супериорноста за серотиповите 22F и 33F, дополнителни за Vaxneuvanse. Оценката за супериорноста на Vaxneuvanse во однос на 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина била заснована на споредбите на OPA GMT помеѓу групи и пропорцијата на учесници со пораст ≥ 4 -пати во титарите на OPA специфични за серотипот од пред вакцинацијата до 30 дена по вакцинацијата.

Возрасни лица кои претходно не примиле пневмококна вакцина

Во збирната, двојно слепа, активна студија контролирана со компаратор (Протокол 019), 1.205 имунокомпетентни субјекти кои претходно не примиле пневмококна вакцина, на возраст ≥ 50 години биле рандомизирани за да примаат Vaxneuvanse или 13-валентна пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина. Средната возраст на учесниците била 66 години (опсег: 50 до 92 години), со приближно 69% на возраст над 65 години и приближно 12% на возраст над 75 години. 57,3% биле од женски пол и 87% пријавиле историја на најмалку една основна медицинска состојба.

Студијата покажала дека Vaxneuvanse е неинфериорен на 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина за 13-те заеднички серотипови и супериорен за 2-те дополнителни серотипови и за заедничкиот серотип 3. Табела 6 ги резимира OPA GMT на 30 дена по вакцинацијата. IgG GMC биле генерално конзистентни на резултатите забележани за OPA GMTs.



Табела 6: OPA GMT специфични за серотипот на 30 дена по вакцинацијата кај возрасни лица кои претходно не примиле пневмококна вакцина на возраст ≥ 50 години (Протокол 019)

Пневмококен серотип	Vaxneuvance (N = 602)		13-валентна PCV (N = 600)		GMT размер* (Vaxneuvance/13-валентна PCV) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 заеднички серотипови†					
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 серотипови дополнителни за Vaxneuvance§					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07; 8,32)

*GMT, GMT размер и 95% CI се проценети од моделот на cLDA.

[†]Заклучокот за неинфериорноста за 13-те заеднички серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI за проценетиот размер на GMT (Vaxneuvance/13-валентна PCV) што е $>0,5$.

[‡]Заклучокот за супериорноста за серотипот 3 е базиран на пониската граница од 95% CI за проценетиот размер на GMT (Vaxneuvance/13-валентна PCV) што е $>1,2$.

[§] Заклучокот за супериорноста за 2-та дополнителни серотипови е базиран на пониската граница од 95% CI за проценетиот размер на GMT (Vaxneuvance/13-валентна PCV) што е $>2,0$.

N=број на рандомизирани и вакцинирани учесници; n=број на учесници кои придонеле за анализата.

CI=интервал на доверливост; cLDA= анализа на ограничени лонгитудинални податоци; GMT=геометриска средна вредност на титар (1/dil); OPA=опсонофагоцитна активност; PCV=пневмококна конјугирана вакцина.

Во двојно слепа, дескриптивна студија (Протокол 017), 1.515 имунокомпетентни субјекти на возраст од 18 до 49 години со или без фактори на ризик за пневмококна болест биле рандомизирани 3:1 и примале Vaxneuvance или 13-валентна пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина, проследена од PPV23, 6 месеци подоцна. Факторите на ризик за пневмококна болест го вклучувале следното: дијабетес мелитус, хронична срцева болест вклучувајќи и срцева инсуфициенција, хронична болест на црниот дроб со компензирана цироза, хронична болест на белите дробови вклучувајќи и постојана астма и хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), тековна употреба на тутун и зголемено конзумирање алкохол. Свкупно, од тие што го примале Vaxneuvance, 285 (25,2%) немале фактор на ризик, 620 (54,7%) имале 1 фактор на ризик, а 228 (20,1%) имале 2 или повеќе фактори на ризик.

Vaxneuvance покажал имунолошки одговори на сите 15 серотипови содржани во вакцинацијата како што е оценето преку OPA GMT (Табела 7) и IgG GMC. OPA GMT и IgG GMC биле генерално споредливи помеѓу двете групи на вакцинација за 13-те заеднички серотипови и биле повисоки во групата со Vaxneuvance за 2-та дополнителни серотипови. По вакцинацијата со PPV23, OPA GMT и IgG GMC биле генерално споредливи помеѓу двете групи на вакцинација за сите 15 серотипови.

Во анализа на подгрупа базирана на бројот на пријавени фактори на ризик, Vaxneuvance покажал имунолошки одговори на сите 15 серотипови содржани во вакцината како што е оценето преку OPA GMT и IgG GMC на 30 дена по вакцинацијата кај возрасни лица кои немале



никакви, имале 1 или 2 или повеќе фактори на ризик. Резултатите во секоја подгрупа биле генерално конзистентни со оние забележани во севкупната популација од студијата. Последователното давање на Vaxneuvance кое следело 6 месеци подоцна со PPV23 било исто така имуногенично за сите 15 серотипови содржани во Vaxneuvance.

Табела 7: OPA GMT специфични за серотипот на 30 дена по вакцинацијата кај возрасни лица кои претходно не примиле пневмококна вакцина на возраст 18-49 години со или без фактори на ризик за пневмококна болест (Протокол 017)

Пневмококен серотип	Vaxneuvance (N = 1.133)			13-валентна PCV (N = 379)		
	n	Забележан GMT	95% CI*	n	Забележан GMT	95% CI*
13 заеднички серотипови						
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 серотипови дополнителни за 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)

* 95% CIs во рамки на групата се добиени преку експоненцијација на CIs на средната вредност на природните логаритамски вредности базирани на t-дистрибуцијата.

N=број на рандомизирани и вакцинирани учесници; n=број на учесници кои придонеле за анализата.

CI=интервал на доверливост; GMT= геометриска средна вредност на титар (1/dil); OPA=опсонофагоцитна активност; PCV=пневмококна конјугирана вакцина.

Последователно давање на пневмококни вакцини кај возрасни лица

Последователното давање на Vaxneuvance проследено со PPV23 било оценувано во Протокол 016, Протокол 017 (видете го делот 5.1, Возрасни лица кои претходно не примиле пневмококна вакцина) и Протокол 018 (видете го делот 5.1, Возрасни лица кои имаат ХИВ).

Во двојно слепа, активна студија контролирана со компаратор (Протокол 016), 652 субјекти кои претходно не примиле пневмококна вакцина на возраст ≥ 50 години биле рандомизирани за да примаат Vaxneuvance или 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина, проследено со PPV23 една година подоцна.

По вакцинацијата со PPV23, OPA GMT и IgG GMC биле споредбени помеѓу двете групи на вакцинација за сите 15 серотипови кај Vaxneuvance.

Имунолошките одговори покажани со Vaxneuvance издржале до 12 месеци по вакцинацијата како што е оценето со OPA GMT и IgG GMC. OPA GMT што се специфични за серотипот опаднале се текот на времето бидејќи биле пониски во месецот 12 отколку на денот 30, но останале над основните нивоа за сите серотипови содржани во Vaxneuvance или во 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина. OPA GMT и IgG GMC биле генерално споредливи помеѓу интервентните групи во месецот 12 за 13-те заеднички серотипови и повисоки за 2-та дополнителни серотипови помеѓу примателите на Vaxneuvance.



Возрасни лица со претходна пневмококна вакцинација

Во двојно слепа, дескриптивна студија (Протокол 007), 253 субјекти на возраст ≥ 65 години кои претходно биле вакцинирани со PPV23 најмалку една година пред вклучувањето во студијата биле рандомизирани за да примаат Vaxneuvance или 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина.

IgG GMC и OPA GMT биле генерално споредливи помеѓу двете групи со вакцинација за 13-те заеднички серотипови и повисоки во групата со Vaxneuvance за 2-та дополнителни серотипови.

Во клиничка студија, во која била давана друга PCV за ≤ 1 година по PPV23, биле забележани намалени имунолошки одговори за заедничките серотипови во споредба со имунолошките одговори забележани кога PCV била давана самостојно или пред PPV23. Клиничката значајност на ова не е позната.

Клиничка имуногеност кај посебни популации

Деца кои имаат ХИВ

Во двојно слепа, дескриптивна студија (Протокол 030), Vaxneuvance бил евалуиран кај 203 деца на возраст од 6 до помалку од 18 години кои имале ХИВ. Од тие деца, 17 (8,4%) имале CD4+ T-клетки на ниво < 500 клетки/ μL и вредност на РНК на ХИВ во плазмата < 50.000 примероци/ mL . Во оваа студија, 407 учесници биле рандомизирани да примаат единечна доза од Vaxneuvance или 13-валентната PCV, проследено со PPV 23, 2 месеци подоцна. Vaxneuvance бил имуноген како што било оценето според IgG GMC специфични за серотипот и OPA GMT на 30 дена по вакцинацијата за сите 15 серотипови содржани во Vaxneuvance. IgG GMC специфични за серотипот и OPA GMT биле генерално споредливи за 13-те заеднички серотипови и повисоки за 2-та дополнителни серотипови (22F и 33F). По последователното давање на PPV 23, IgG GMC и OPA GMT биле генерално споредливи на 30 дена по вакцинацијата помеѓу двете групи со вакцинација за сите 15 серотипови содржани во Vaxneuvance.

Возрасни лица кои имаат ХИВ

Во двојно слепа, дескриптивна студија (Протокол 018), 302 субјекти кои претходно не примиле пневмококна вакцина на возраст ≥ 18 години и кои имаат ХИВ со CD4+ T-клетки на ниво ≥ 50 клетки/ μL и рибонуклеинска киселина (РНК) на ХИВ во плазмата < 50.000 примероци/ mL биле рандомизирани да примаат Vaxneuvance или 13-валентната пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина, проследено со PPV23, 2 месеци подоцна. Повеќето од учесниците имале CD4+ T-клетки на ниво ≥ 200 клетки/ μL ; 4 (1,3%) имале CD4+ T-клетки на ниво ≥ 50 до < 200 клетки/ μL , 152 (50,3%) имале CD4+ T-клетки на ниво ≥ 200 до < 500 клетки/ μL и 146 (48,3%) имале CD4+ T-клетки на ниво ≥ 500 клетки/ μL .

Vaxneuvance покажал имунолошки одговори на сите 15 серотипови содржани во вакцината како што е оценето со OPA GMT и IgG GMC на 30 дена по вакцинацијата. Имунолошките одговори забележани кај учесниците инфицирани со ХИВ биле конзистентно пониски во споредба со здравите учесници, но биле споредливи за двете групи со вакцинација, освен за серотипот 4. OPA GMT и IgG GMC за серотипот 4 биле пониски за Vaxneuvance. По последователното давање на PPV23, OPA GMT и IgG GMC биле генерално споредливи помеѓу двете групи со вакцинација за сите 15 серотипови.

Деца со српеста анемија

Во двојно слепа, дескриптивна студија (Протокол 023), Vaxneuvance бил евалуиран кај деца на возраст од 5 до помалку од 18 години кои имале српеста анемија. Во оваа студија, вклучените учесници можеби примиле рутински пневмококни вакцини во текот на првите две години од животот, но не примиле пневмококни вакцини во период од 3 години пред да влезат во студијата. Вкупно 104 учесници биле рандомизирани 2:1 за да примаат единечна доза од Vaxneuvance или 13-валентната PCV. Vaxneuvance бил имуноген како што било оценето според IgG GMC специфични за серотипот и OPA GMT на 30 дена по вакцинацијата за сите 15



серотипови содржани во Vaxneuvance. IgG GMC специфични за серотипот и OPA GMT биле генерално споредливи помеѓу двете групи со вакцинација за 13-те заеднички серотипови и повисоки кај Vaxneuvance за двата дополнителни серотипови 22F и 33F.

Деца и возрасни лица кои примале трансплантирани хематопоетички матични клетки

Во двојно слепа, дескриптивна студија (Протокол 022), Vaxneuvance бил евалуиран кај возрасни лица и деца на возраст ≥ 3 години кои имале примено алогенетска трансплантација на хематопоетички матични клетки (allo-HSCT) 3 до 6 месеци пред вклучувањето. Во оваа студија, 277 учесници биле рандомизирани да примаат 3 дози од Vaxneuvance или 13-валентната PCV, давани на растојание од еден месец. Дванаесет месеци по allo-HSCT, учесниците без хронична болест калем-против-домаќин (cGvHD) примале единечна доза од PPV23, а тие со cGvHD примиле четврта доза од Vaxneuvance или 13-валентната PCV. Vaxneuvance бил имуноген кај примателите на allo-HSCT, како што било оценето преку IgG GMC и OPA GMT на 30 дена по третата доза од Vaxneuvance за сите 15 серотипови содржани во вакцината. IgG GMC специфични за серотипот и OPA GMT биле генерално споредливи помеѓу двете групи на вакцинација за 13-те заеднички серотипови, а повисоки кај Vaxneuvance за двата дополнителни серотипови (22F и 33F). Слично на тоа, кај учесниците кои го примале Vaxneuvance или 13-валентната PCV дванаесет месеци по allo-HSCT, IgG GMC и OPA GMT на 30 дена по вакцинацијата биле генерално споредливи помеѓу двете групи на вакцинација за 13-те заеднички серотипови, а повисоки кај Vaxneuvance за двата дополнителни серотипови (22F и 33F). Кај учесниците кои примале PPV23 дванаесет месеци по allo-HSCT, IgG GMC и OPA GMT на 30 дена по вакцинацијата биле генерално споредливи помеѓу двете групи на вакцинација за сите 15 серотипови содржани во Vaxneuvance.

5.2 Фармакокинетски својства

Не е применливо.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Податоците од неклиничките студии откриле дека нема опасност за луѓе врз основа на конвенционалните студии на токсичност на повторена доза и токсичност на репродукцијата и развојот.

Vaxneuvance даван на женки стаорци немал ефект врз способноста за парење, фертилитетот, ембрионалниот/феталниот развој или развојот на младенчињата.

Vaxneuvance даван на бремени женки стаорци резултирал со детектирачки антитела на сите 15 серотипови кај младенчињата. Ова било припишано на стекнувањето антитела од мајката преку плацентален трансфер во текот на гестацијата и веројатно преку лактацијата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид (NaCl)

L-хистидин

Полисорбат 20

Вода за инјекции

За адјувантите, видете го делот 2.

6.2 Некомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, оваа вакцина не смее да се меша со други лекови.



6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува во фрижидер (2°C – 8°C).

Да не се замрзнува.

Чувајте го претходно наполнетиот шприц во надворешното картонско пакување за да го заштитите од светлина.

Vaxneuvanse треба да се даде колку е можно поскоро по вадењето од фрижидер.

Во случај на привремени температурни промени, податоците за стабилноста укажуваат дека Vaxneuvanse е стабилен на температури до 25°C во период од 48 часа.

6.5 Природа и содржина на садот

Суспензија од 0,5 mL во претходно наполнет шприц (стакло од тип I) со клип-затворач (бромобутилна гума што не содржи латекс) и капаче на врвот (стирен-бутадиенска или изопрен бромобутилна гума што не содржи латекс).

Пакувања со 1 претходно наполнет шприц со 2 игли или 10 претходно наполнети шприцови со по 2 одделни игли за секој шприц.

Можно е да не се сите величини на пакување пуштени во промет.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

- Вакцината треба да се употреби како што е снабдена.
- Непосредно пред употребата, држете го претходно наполнетиот шприц хоризонтално и добро протресете го за да добиете опалесцентна суспензија. Не употребувајте ја вакцината ако не може да биде ресуспендирана.
- Проверете ја суспензијата визуелно за присуство на честички и обезбојување пред апликацијата. Исфрлете ја вакцината ако се присутни честички и/или ако изгледа обезбоена.
- Прикачете ја иглата со навојно поврзување (Luer-lock) со вртење во насока на стрелките на часовникот сè додека иглата безбедно не се вклопи на шприцот.
- Инјектирајте ја веднаш по интрамускулен (ИМ) пат, по можност во антеролатералната страна од бутот кај доенчиња или во делтоидниот предел на надлактицата кај деца и возрасни лица.
- Водете грижа за да избегнете повреда од ненамерно прободување со иглата.

Секоеј неупотребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Мерк Шарп & Дохмe ИДЕА ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје
ул. Филип Втори Македонски бр. 3, Соравиа Центар 3ти кат, 1000 Скопје
Македонија, тел. 3217 268

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-6942/1 – 1 претходно наполнет шприц x 0,5 ml + 2 игли/кутија



11-6941/1 – 10 претходно наполнети шприца x 0,5 ml + по 2 игли за секој шприц/кутија

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото одобрение: 26.10.2022

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2024

Деталните информации за овој лек се достапни на веб страницата на Европската агенција за лекови: <http://www.ema.europa.eu>.

