▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAPVAXIVE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (21-valent)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Pneumokokkenpolysacharide-serotype 3[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 6A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 7F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 8[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 9N[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 10A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 11A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 12F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 15A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide van deOAc15B (gede-O-acetyleerd serotype 15B)[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 16F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 17F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 19A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 20A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 22F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 23A[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 23B[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 24F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 31[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 33F[1]	4 mcg
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 35B[1]	4 mcg

[1]Geconjugeerd aan het CRM_{197}-dragereiwit. CRM_{197} is een niet-giftige mutant van de difterietoxine (afkomstig van *Corynebacterium diphtheriae* C7). Het is recombinant tot expressie gebracht in *Pseudomonas fluorescens*.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 65 mcg CRM_{197}-dragereiwit.

Hulpstof(fen) met bekend effect

1 dosis (0,5 ml) bevat 0,5 mg polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Het vaccin is een kleurloze, heldere tot melkachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CAPVAXIVE is geïndiceerd voor actieve immunisatie om invasieve ziekte en pneumonie te voorkomen, die veroorzaakt worden door *Streptococcus pneumoniae*. Het wordt gebruikt bij personen van 18 jaar en ouder.

CAPVAXIVE is geïndiceerd voor actieve immunisatie om invasieve ziekte en pneumonie te voorkomen, die veroorzaakt worden door *Streptococcus pneumoniae*. Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar die eerder een primair pediatrisch pneumokokkenvaccinatieschema hebben voltooid.

Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokken-serotypes.

CAPVAXIVE moet gebruikt worden volgens de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 18 jaar en ouder
1 dosis (0,5 ml).

Kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar die eerder een primair pediatrisch pneumokokkenvaccinatieschema hebben voltooid
1 dosis (0,5 ml).

Op basis van de klinische ervaring met andere pneumokokkenconjugaatvaccins moet CAPVAXIVE als eerste worden gegeven, als het gebruik van het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) passend is.

Het is niet vastgesteld dat een tweede vaccinatie met een volgende dosis CAPVAXIVE noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van CAPVAXIVE bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

CAPVAXIVE mag alleen worden gegeven als intramusculaire injectie. Dit vaccin moet bij voorkeur worden gegeven in de deltaspier van de bovenarm. Vermijd injectie in of in de buurt van zenuwen en bloedvaten.

Voor instructies over omgaan met het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, waaronder difterietoxoïde, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Anafylaxie

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet er altijd een passende medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn voor het geval er een zeldzame anafylactische reactie optreedt na vaccinatie.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij een acute ernstige ziekte met koorts of een acute infectie. De vaccinatie hoeft niet uitgesteld te worden bij een lichte infectie of lichte verhoging.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin voorzichtig worden toegediend aan personen die antistollingsmiddelen gebruiken, of aan personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis zoals hemofilie. Zij kunnen bloedingen of blauwe plekken krijgen na intramusculaire toediening.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties kunnen voorkomen bij een vaccinatie als reactie op de injectie met een naald. Dit zijn bijvoorbeeld vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk en verdwijnen vanzelf. Het is belangrijk dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om letsel door flauwvallen te voorkomen.

Personen met een verzwakt immuunsysteem

Gegevens over de veiligheid en immunogeniciteit van CAPVAXIVE zijn niet beschikbaar voor immuungecompromitteerde personen. Vaccinatie moet per persoon worden overwogen.

Op basis van ervaring met pneumokokkenvaccins kunnen personen met een verzwakt immuunsysteem een verminderde immuunrespons op CAPVAXIVE hebben. Hieronder vallen ook personen die een immunosuppressieve behandeling krijgen.

Bescherming

Zoals bij elk vaccin beschermt vaccinatie met CAPVAXIVE mogelijk niet iedereen die het vaccin krijgt. Dit vaccin beschermt alleen tegen de *Streptococcus pneumoniae*-serotypes die in het vaccin zitten en tegen het kruisreactieve serotype 15B (zie rubriek 2 en 5.1).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Polysorbaat 20

Dit medicijn bevat 0,5 mg polysorbaat 20 in elke dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verschillende injecteerbare vaccins moeten altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Personen van 18 jaar en ouder

CAPVAXIVE kan tegelijk met een quadrivalent vaccin tegen seizoensgriep (gesplitst virion, geïnactiveerd) worden toegediend. Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van CAPVAXIVE met andere vaccins dan de griepprik.

Kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening van CAPVAXIVE met andere vaccins.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van CAPVAXIVE bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Vaccinatie met CAPVAXIVE tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen mogelijke risico's voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of CAPVAXIVE in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CAPVAXIVE op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoeken bij vrouwtjesratten laten geen schadelijke effecten zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CAPVAXIVE heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Toch kunnen sommige bijwerkingen die in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' staan, de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Personen van 18 jaar en ouder

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden na vaccinatie met CAPVAXIVE bij personen van 18 jaar en ouder zijn uitgevraagd. De meest gemelde bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (52,9 %), vermoeidheid (25,3 %), hoofdpijn (17,7 %) en myalgie (10,4 %).

Het merendeel van de lokale en systemische bijwerkingen bij personen die CAPVAXIVE kregen, was licht of matig (op basis van intensiteit of grootte) en van korte duur (≤ 3 dagen). Ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als een belemmering van normale dagelijkse bezigheden of een grootte van > 10 cm) traden op bij ≤ 1,0 % van de volwassenen (zie tabel 1).

Pediatrische populatie (2 tot 18 jaar)

Over het geheel genomen werden er geen klinisch betekenisvolle verschillen in het veiligheidsprofiel waargenomen bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar in vergelijking met personen van 18 jaar en ouder.

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden na vaccinatie met CAPVAXIVE bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar zijn uitgevraagd. De meest gemelde (> 10 %) bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (67,7 %), erytheem op de injectieplaats (24,3 %), vermoeidheid (20,1 %), zwelling op de injectieplaats (18,8 %), hoofdpijn (17,1 %), malaise (13,3 %) en prikkelbaarheid (11,6 %). De meeste lokale en systemische bijwerkingen bij personen die CAPVAXIVE kregen waren licht of matig (op basis van intensiteit of grootte) en van korte duur (≤ 3 dagen). Eén ernstige bijwerking, syncope (0,2 %), werd beoordeeld als gerelateerd aan CAPVAXIVE.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders vermeld zijn de frequentiecategorieën gebaseerd op de beoordeling van de veiligheid van CAPVAXIVE in 6 klinische onderzoeken. Deze werden uitgevoerd in Noord- en Zuid-Amerika, Europa, Azië-Oceanië en Afrika. Er deden 4914 personen van 18 jaar en ouder mee, al dan niet met stabiele onderliggende medische aandoeningen. Frequentiegegevens voor personen van 2 tot 18 jaar zijn gebaseerd op één klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij 874 kinderen en jongeren met een verhoogd risico op pneumokokkenziekte die eerder een primair pediatrisch pneumokokkenvaccinatieschema hadden voltooid.

De bijwerkingen die gemeld werden voor alle leeftijdsgroepen staan hieronder ingedeeld naar systeem/orgaanklasse. Ze staan in aflopende volgorde van frequentie en ernst. De frequentie is als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (≥ 1/10)

- Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
- Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
- Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)
- Zeer zelden (< 1/10.000)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Volwassenen	Kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Soms	-
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie, waaronder bronchospasme	Zelden	-
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid	-	Zeer vaak†
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak†	Zeer vaak†
	Duizeligheid	Soms	-
	Somnolentie	-	Vaak†
	Syncope	-	Soms
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Soms	-
	Diarree	Soms	-
	Overgeven	Soms	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria	-	Vaak†
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak*†	Vaak†
	Artralgie	Soms	Vaak†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats	Zeer vaak†	Zeer vaak†
	Vermoeidheid	Zeer vaak†	Zeer vaak†
	Erytheem op de injectieplaats	Vaak*†	Zeer vaak†
	Zwelling op de injectieplaats	Vaak*†	Zeer vaak†
	Pyrexie	Vaak†	Vaak†
	Pruritus op de injectieplaats	Soms	-
	Koude rillingen	Soms	-
	Blauwe plek op de injectieplaats	Soms	-
	Malaise	-	Zeer vaak†

* zeer vaak bij personen van 18 tot 49 jaar
† Geeft gevraagde bijwerkingen aan. Er werd naar verschillende bijwerkingen gevraagd bij volwassenen (≥ 18 jaar) en pediatrische deelnemers (2 tot < 18 jaar). Bij volwassenen werd gevraagd naar hoofdpijn, myalgie, pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats en pyrexie vanaf dag 1 tot en met dag 5 na vaccinatie. Bij pediatrische deelnemers werd gevraagd naar alle bijwerkingen waar ook bij volwassenen naar werd gevraagd, maar ook naar prikkelbaarheid, somnolentie, urticaria, artralgie en malaise vanaf dag 1 tot en met dag 5 na vaccinatie.

Andere speciale populaties

Veiligheid bij personen van 65 jaar en ouder
Bij deelnemers van 75 jaar en ouder werd een lagere frequentie aan lokale reacties op de injectieplaats gezien dan bij deelnemers van 65 tot en met 74 jaar. Er waren geen klinisch relevante verschillen in andere bijwerkingen bij deelnemers van 65 tot en met 74 jaar en deelnemers van 75 jaar en ouder die CAPVAXIVE kregen.

Veiligheid bij volwassenen die leven met hiv
Het veiligheidsprofiel van CAPVAXIVE bij volwassenen die leven met hiv was in het algemeen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van het 15-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV15) gevolgd door PPSV23 (zie rubriek 5.1).

Veiligheid bij volwassenen met een verhoogd risico op pneumokokkenziekte
In een aanvullend onderzoek, Protocol 008, werd CAPVAXIVE onderzocht bij volwassenen van 18 tot en met 64 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen en met één of meer vooraf gespecificeerde chronische medische aandoeningen die het risico op pneumokokkenziekte verhogen (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel van CAPVAXIVE was over het algemeen vergelijkbaar met dat van PCV15 gevolgd door PPSV23. Het kwam over het algemeen overeen met het profiel dat in de belangrijkste onderzoeken werd waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Overdosering met CAPVAXIVE is onwaarschijnlijk. Het vaccin zit in een voorgevulde spuit.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02

Werkingsmechanisme

CAPVAXIVE bevat 21 pneumokokken-kapselpolysachariden van *Streptococcus pneumoniae* (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F en 35B). Hiervan is bekend dat ze bijdragen aan de pathogeniteit van pneumokokken bij volwassenen. Elk geactiveerd polysacharide-serotype is afzonderlijk geconjugeerd aan een dragereiwit (CRM_{197}) en wekt antilichamen op die zorgen voor betere opsonisatie, fagocytose en vernietiging van pneumokokken om te beschermen tegen pneumokokkenziekte. CAPVAXIVE wekt een T-celafhankelijke immuunrespons op. Dragereiwit-specifieke helper-T-cellen ondersteunen de specificiteit, functionaliteit en rijping van serotype-specifieke B-cellen.

De immuunrespons na natuurlijke blootstelling aan *Streptococcus pneumoniae* of na pneumokokkenvaccinatie kan worden bepaald door het meten van de opsonofagocytische activiteitrespons (OPA-respons). Hiermee worden functionele antilichamen beoordeeld. Deze antilichamen zijn in staat om pneumokokken-kapselpolysachariden te opsoniseren voor aanbieding aan fagocyten voor omsluiting en daaropvolgende vernietiging. De OPA-respons wordt beschouwd als een belangrijke alternatieve immunologische maatstaf voor bescherming tegen pneumokokkenziekte bij volwassenen. Specifieke drempelwaarden die correleren met bescherming bij volwassenen zijn niet vastgesteld. Er is een positieve correlatie tussen de OPA-respons en de anticapsulaire immunoglobuline G (IgG)-respons.

De serotype-specifieke immuunresponsen (OPA en IgG) voor de 21 serotypes in CAPVAXIVE en het kruisreactieve serotype 15B werden gemeten met behulp van een gevalideerde multiplex opsonofagocytische gehaltebepaling (MOPA) en pneumokokken-elektrochemiluminescentie-gehaltebepaling (Pn ECL-gehaltebepaling). Serotype 15C vertegenwoordigt de immuunrespons op de polysacharide deOAc15B, aangezien de moleculaire structuur van deOAc15B en 15C vergelijkbaar zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ervaring met klinische onderzoeken bij personen van 18 jaar en ouder

Er zijn 6 klinische fase 3-onderzoeken (Protocol 003, Protocol 004, Protocol 005, Protocol 006, Protocol 007 en Protocol 010) in Noord- en Zuid-Amerika, Europa, Azië-Oceanië en Afrika uitgevoerd. Hierin werd de immunogeniciteit van CAPVAXIVE onderzocht bij 8369 personen van 18 jaar en ouder. Hiervan kregen 5450 personen CAPVAXIVE. De deelnemers aan de fase 3-onderzoeken bestonden uit volwassenen in verschillende leeftijdsgroepen. Ongeveer 32 % was 18 tot en met 49 jaar, 32 % was 50 tot en met 64 jaar, 29 % was 65 tot en met 74 jaar en 8 % was 75 jaar of ouder. Van de gevaccineerden had 14 % eerder andere pneumokokkenvaccins gekregen. 33 % had risicofactoren voor pneumokokkenziekte, bijvoorbeeld alcoholisme, chronische hartziekte, chronische leverziekte, chronische longziekte (waaronder astma), diabetes, nieraandoeningen of roken. Ongeveer 4 % waren volwassenen die leven met hiv. Dit wordt in verband gebracht met een hoog risico op pneumokokkenziekte.

In elk onderzoek werd de immunogeniciteit 1 maand na vaccinatie beoordeeld aan de hand van serotype-specifieke OPA- en IgG-responsen.

Klinische onderzoeken bij volwassenen die niet eerder een pneumokokkenvaccin kregen

De werkzaamheid van CAPVAXIVE tegen invasieve pneumokokkenziekte en pneumonie bij volwassenen werd beoordeeld op basis van een vergelijking van immunogeniciteit met een goedgekeurd pneumokokkenvaccin (20-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV20) en PPSV23).

Protocol 003
In een dubbelblind onderzoek werden 2362 personen van 50 jaar en ouder die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen, gerandomiseerd naar behandeling met CAPVAXIVE of PCV20. De immuunrespons beoordeeld aan de hand van de geometrische gemiddelde titer (GMT)-ratio (CAPVAXIVE/PCV20) staat in tabel 2.

Vergeleken met PCV20 voldeed CAPVAXIVE aan het vooraf gedefinieerde statistische non-inferioriteitscriterium voor de 10 serotypes in beide vaccins. Dit werd beoordeeld aan de hand van de geometrisch gemiddelde titer (GMT)-ratio (CAPVAXIVE/PCV20), waarbij aan het statistische criterium voor non-inferioriteit werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) > 0,5 was. Vergeleken met PCV20 voldeed CAPVAXIVE aan het vooraf gedefinieerde superioriteitscriterium voor alle behalve één (15C) van de 11 extra serotypes in CAPVAXIVE. Dit werd beoordeeld aan de hand van de GMT-ratio (CAPVAXIVE/PCV20), waarbij aan het statistische superioriteitscriterium werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI > 2,0 was (zie tabel 2).

Tabel 2: Serotype-specifieke OPA-GMT's bij personen ≥ 50 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin kregen (Protocol 003)

Pneumokokken-serotype	CAPVAXIVE (N=1179)		PCV20 (N=1177)		GMT-ratio* (CAPVAXIVE/PCV20) (95 %-BI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
10 gemeenschappelijke serotypes†					
3	1154	274,0	1161	176,7	1,55 (1,40; 1,72)
6A	1148	2302,0	1153	2972,5	0,77 (0,68; 0,88)
7F	1152	3637,4	1158	3429,9	1,06 (0,95; 1,18)
8	1155	2501,3	1158	1811,1	1,38 (1,25; 1,53)
10A	1161	3893,4	1159	4678,0	0,83 (0,75; 0,93)
11A	1145	3232,6	1150	2092,8	1,54 (1,39; 1,72)
12F	1160	2641,2	1161	2499,6	1,06 (0,92; 1,21)
19A	1159	2136,1	1162	2817,8	0,76 (0,69; 0,84)
22F	1147	3874,5	1154	4770,1	0,81 (0,72; 0,92)
33F	1154	13.558,9	1157	11.742,1	1,15 (1,01; 1,32)
11 extra serotypes in CAPVAXIVE‡					
9N	1147	7470,7	1150	1640,4	4,55 (4,12; 5,04)
15A	1107	5237,2	1102	1589,0	3,30 (2,91; 3,74)
15C	1153	4216,2	1158	2072,3	2,03 (1,77; 2,34)
16F	1151	4868,2	1153	846,3	5,75 (5,16; 6,41)
17F	1148	7764,9	1156	460,4	16,86 (14,90; 19,09)
20A	1161	6099,2	1155	631,1	9,66 (8,66; 10,79)
23A	1132	3737,2	1104	461,5	8,10 (6,86; 9,55)
23B	1160	1082,5	1160	107,3	10,09 (8,48; 12,00)
24F	1153	2728,6	1130	70,5	38,71 (33,87; 44,25)
31	1153	3132,5	1154	144,4	21,69 (18,68; 25,18)
35B	1153	8527,8	1159	1383,0	6,17 (5,59; 6,80)
Kruisreactief serotype					
15B	1140	4400,6	1141	4640,0	0,95 (0,84; 1,07)

* De GMT's, GMT-ratio en het 95 %-BI werden geschat op basis van een beperkt model voor longitudinale gegevensanalyse.
† Aan het criterium voor non-inferioriteit werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (CAPVAXIVE/PCV20) > 0,5 was.
‡ Aan het superioriteitscriterium werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (CAPVAXIVE/PCV20) > 2,0 was.
N=Aantal gerandomiseerde en gevaccineerde personen; n=Aantal personen dat bijdroeg aan de analyse.

Vergeleken met PCV20 voldeed CAPVAXIVE aan het superioriteitscriterium voor 10 van de 11 extra serotypes (behalve 15C) in CAPVAXIVE. Dit werd beoordeeld door het percentage personen dat een ≥ 4-voudige stijging in de OPA-responsen bereikte van prevaccinatie tot 1 maand na vaccinatie. Het superioriteitscriterium werd gedefinieerd als een verschil tussen CAPVAXIVE en PCV20 van > 10 procentpunten.

'Immunobridging' bij personen van 18 tot en met 49 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin kregen
In een dubbelblind onderzoek werden personen van 18 tot en met 49 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen,

gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar CAPVAXIVE (N=200) of PCV20 (N=100). Om de OPA-responsen te beoordelen werd de groep van 18 tot en met 49 jaar die CAPVAXIVE kreeg (N=200) vergeleken met de groep van 50 tot en met 64 jaar (N=589) die ook CAPVAXIVE had gekregen.

CAPVAXIVE heeft bewezen vergelijkbare serotype-specifieke immuunresponsen op elk van de 21 vaccinserotypes op te leveren bij personen van 18 tot en met 49 jaar als bij personen van 50 tot en met 64 jaar. De ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de GMT-ratio was namelijk voor elk serotype > 0,5 (zie tabel 3).

Tabel 3: Vergelijking tussen serotype-specifieke OPA-GMT's bij personen van 18-49 jaar en personen van 50-64 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin kregen en die CAPVAXIVE kregen (Protocol 003)

Pneumokokken-serotype	18-49 jaar (N=200)		50-64 jaar (N=589)		GMT-ratio*† (18-49 jaar / 50-64 jaar) (95 %-BI)*
	n	GMT	n	GMT	
3	194	308,6	572	282,7	1,09 (0,90; 1,33)
6A	196	5289,6	569	2572,9	2,06 (1,61; 2,62)
7F	198	6447,2	571	4278,8	1,51 (1,23; 1,84)
8	197	4516,0	571	3004,7	1,50 (1,26; 1,79)
9N	197	17.283,2	570	8791,4	1,97 (1,59; 2,43)
10A	197	6808,1	575	4382,6	1,55 (1,26; 1,92)
11A	196	5871,6	564	3785,8	1,55 (1,26; 1,91)
12F	196	6150,4	574	3561,2	1,73 (1,37; 2,17)
15A	184	11.319,2	550	5901,2	1,92 (1,55; 2,37)
15C	195	10.194,0	570	5708,0	1,79 (1,36; 2,35)
16F	193	8877,0	571	5720,0	1,55 (1,26; 1,91)
17F	194	16.070,6	568	10.068,0	1,60 (1,26; 2,02)
19A	198	2773,2	574	2374,6	1,17 (0,97; 1,40)
20A	197	13.150,0	575	7562,7	1,74 (1,39; 2,18)
22F	198	9299,6	568	4683,6	1,99 (1,58; 2,49)
23A	192	8848,7	561	4739,5	1,87 (1,43; 2,44)
23B	198	2140,1	575	1420,9	1,51 (1,11; 2,04)
24F	197	4137,6	570	3047,2	1,36 (1,10; 1,67)
31	195	8005,6	570	3820,7	2,10 (1,63; 2,69)
33F	197	34.805,5	570	17.607,4	1,98 (1,52; 2,57)
35B	198	13.933,4	573	9053,9	1,54 (1,26; 1,87)

* De GMT's, GMT-ratio en het 95 %-BI werden geschat op basis van een model voor longitudinale gegevensanalyse.
† De conclusie van immunobridging was gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (18-49 jaar / 50-64 jaar) van > 0,5.
N=Aantal gerandomiseerde en gevaccineerde personen; n=Aantal personen dat bijdroeg aan de analyse.

Protocol 010
In een dubbelblind onderzoek werden 1484 personen van 50 jaar en ouder die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen, gerandomiseerd naar CAPVAXIVE of PPSV23. 46 % van de deelnemers was 50 tot en met 64 jaar, 54 % was 65 jaar of ouder en 10 % was 75 jaar of ouder. De immuunrespons beoordeeld aan de hand van de GMT-ratio (CAPVAXIVE/PCV20) staat in tabel 4.

Vergeleken met PPSV23 voldeed CAPVAXIVE aan het vooraf gedefinieerde statistische non-inferioriteitscriterium voor de 12 serotypes in beide vaccins. Dit werd beoordeeld aan de hand van de GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23), waarbij aan het statistische criterium voor non-inferioriteit werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) > 0,5 was. Vergeleken met PPSV23 voldeed CAPVAXIVE aan het vooraf gedefinieerde superioriteitscriterium voor de 9 extra serotypes in CAPVAXIVE. Dit werd beoordeeld aan de hand van de GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23), waarbij aan het statistische superioriteitscriterium werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI > 2,0 was (zie tabel 4).

Tabel 4: Serotype-specifieke OPA-GMT's bij personen van 50 jaar en ouder die niet eerder een pneumokokkenvaccin kregen (Protocol 010)

Pneumokokken-serotype	CAPVAXIVE (N=739)		PPSV23 (N=741)		GMT-ratio* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95 %-BI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 gemeenschappelijke serotypes†					
3	725	230,4	729	211,5	1,09 (0,96; 1,23)
7F	729	4876,7	732	3314,6	1,47 (1,29; 1,68)
8	730	3379,6	733	2882,1	1,17 (1,04; 1,32)
9N	728	7346,6	729	6545,9	1,12 (1,00; 1,26)
10A	725	4382,9	726	2818,7	1,55 (1,37; 1,77)
11A	728	3711,1	729	1809,7	2,05 (1,82; 2,31)
12F	728	3031,8	732	1854,9	1,63 (1,40; 1,90)
17F	722	8215,7	730	4060,5	2,02 (1,77; 2,31)
19A	731	2670,0	732	1879,9	1,42 (1,26; 1,60)
20A	730	6966,1	733	4208,4	1,66 (1,46; 1,88)
22F	725	4724,1	728	3084,9	1,53 (1,34; 1,75)
33F	727	15.497,3	731	17.483,0	0,89 (0,76; 1,04)
9 extra serotypes in CAPVAXIVE‡					
6A	729	3193,9	730	964,0	3,31 (2,84; 3,87)
15A	715	6746,5	703	1462,1	4,61 (3,99; 5,33)
15C	729	7604,8	730	2.605,0	2,92 (2,50; 3,42)
16F	726	6675,4	723	1482,2	4,50 (3,99; 5,09)
23A	711	4804,2	690	837,2	5,74 (4,81; 6,85)
23B	730	2252,6	726	137,2	16,42 (13,46; 20,03)
24F	723	4568,0	705	1346,7	3,39 (2,97; 3,87)
31	730	5040,7	731	423,9	11,89 (10,16; 13,91)
35B	728	10.707,5	732	1735,0	6,17 (5,54; 6,87)
Kruisreactief serotype					
15B	716	5157,3	727	3243,2	1,59 (1,37; 1,85)

* De GMT's, GMT-ratio en het 95 %-BI werden geschat op basis van een beperkt model voor longitudinale gegevensanalyse.
† Aan het criterium voor non-inferioriteit werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) > 0,5 was.

‡ Aan het superioriteitscriterium werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) > 2,0 was.
N=Aantal gerandomiseerde en gevaccineerde personen; n=Aantal personen dat bijdroeg aan de analyse.

Vergeleken met PPSV23 voldeed CAPVAXIVE aan het superioriteitscriterium voor 8 van de 9 extra serotypes (behalve 15C) in CAPVAXIVE. Dit werd beoordeeld door het percentage personen dat een ≥ 4-voudige stijging in de OPA-responsen bereikte van prevaccinatie tot 1 maand na vaccinatie. Het superioriteitscriterium werd gedefinieerd als een verschil tussen CAPVAXIVE en PPSV23 van > 10 procentpunten.

Klinische onderzoeken bij volwassenen met eerdere pneumokokkenvaccinatie

Protocol 006
In een beschrijvend fase 3-onderzoek deden personen van 50 jaar en ouder mee die ten minste 1 jaar vóór deelname aan het onderzoek waren gevaccineerd met andere pneumokokkenvaccins. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar behandeling met CAPVAXIVE of een ander pneumokokkenvaccin.

In alle 3 de cohorten was CAPVAXIVE immunogeen voor alle 21 serotypes in het vaccin. Dit werd beoordeeld aan de hand van serotype-specifieke OPA-GMT's. De OPA-GMT's waren in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen voor de gemeenschappelijke serotypes. Ze waren hoger in de CAPVAXIVE-groep voor de extra serotypes die alleen in CAPVAXIVE zitten.

Speciale populaties

Volwassenen die leven met hiv

Protocol 007
In een dubbelblind onderzoek namen 313 volwassenen deel die leven met hiv en die wel of geen eerdere pneumokokkenvaccinatie hadden gehad. Zij werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel CAPVAXIVE, 8 weken later gevolgd door placebo, ofwel PCV15, 8 weken later gevolgd door PPSV23 (PCV15+PPSV23). Bij de screening had 6,7 % van de gevaccineerde deelnemers een CD4+ T-celtelling ≥ 50 tot < 350 cellen/µl. 18,6 % had een CD4+-T-celtelling ≥ 350 tot < 500 cellen/µl en 74,7 % had een CD4+-T-celtelling ≥ 500 cellen/µl. 83 % had een niet-detecteerbare virale hiv-belasting (< 20 kopieën/ml).

CAPVAXIVE was immunogeen voor alle 21 serotypes in het vaccin. Dit werd 1 maand na vaccinatie met CAPVAXIVE beoordeeld aan de hand van serotype-specifieke OPA-GMT's. CAPVAXIVE wekte een immuunrespons op die over het algemeen vergelijkbaar was met die van PCV15+PPSV23 voor de 13 veel voorkomende serotypes. Voor de 8 extra serotypes in CAPVAXIVE was de immuunrespons hoger. Dit werd 1 maand na vaccinatie met CAPVAXIVE en 1 maand na vaccinatie met PCV15+PPSV23 beoordeeld aan de hand van OPA-GMT's.

Volwassenen met een verhoogd risico op pneumokokkenziekte

Protocol 008
In een dubbelblind onderzoek namen 518 personen van 18 tot en met 64 jaar deel met een of meer vooraf gespecificeerde chronische medische aandoeningen die het risico op pneumokokkenziekte verhogen (diabetes mellitus, chronische hartziekte, chronische nierziekte, chronische leveraandoening en chronische longaandoening). Zij werden gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 naar ofwel CAPVAXIVE, 8 weken later gevolgd door placebo, ofwel PCV15, 8 weken later gevolgd door PPSV23 (PCV15+PPSV23). De deelnemers aan het onderzoek hadden vooraf geen andere pneumokokkenvaccins gekregen dan de standaard PCV's voor kinderen.

CAPVAXIVE was immunogeen voor alle 21 serotypes in het vaccin. Dit werd 1 maand na vaccinatie met CAPVAXIVE beoordeeld aan de hand van serotype-specifieke OPA-GMT's. CAPVAXIVE wekte een immuunrespons op die over het algemeen vergelijkbaar was met die van PCV15+PPSV23 voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en hoger voor de 8 extra serotypes in CAPVAXIVE. Dit werd 1 maand na vaccinatie met CAPVAXIVE en 1 maand na vaccinatie met PCV15+PPSV23 beoordeeld aan de hand van OPA-GMT's.

Pediatrische patiënten

Ervaring uit klinische onderzoeken bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar

Protocol 013
In een dubbelblind onderzoek werden 874 personen van 2 tot 18 jaar met een of meer vooraf gespecificeerde chronische medische aandoeningen waarvan bekend is dat ze het risico op pneumokokkenziekte verhogen en die minstens 8 weken voor inclusie een primair pneumokokkenvaccinatieschema hadden voltooid, gerandomiseerd in een 3:2-verhouding naar ofwel CAPVAXIVE of PPSV23. Van de gevaccineerde deelnemers hadden er 135 (15,4 %) alleen diabetes mellitus, 143 (16,4 %) alleen chronische hartziekte, 76 (8,7 %) alleen chronische nierziekte, 60 (6,9 %) alleen chronische leverziekte, 499 (57,1 %) alleen chronische longziekte, en 36 (4,1 %) hadden ≥ 2 aandoeningen met verhoogd risico. Immunogeniciteit werd beoordeeld aan de hand van OPA-GMT's 1 maand na vaccinatie met CAPVAXIVE of PPSV23.

CAPVAXIVE voldeed aan het vooraf gedefinieerde statistische criterium voor non-inferioriteit vergeleken met PPSV23 voor de 12 serotypes in beide vaccins. Dit werd beoordeeld aan de hand van de GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23), waarbij aan het criterium voor non-inferioriteit werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI > 0,5 was. CAPVAXIVE voldeed aan het vooraf gedefinieerde statistische criterium voor non-inferioriteit vergeleken met PPSV23 voor de 9 extra serotypes in CAPVAXIVE. Dit werd beoordeeld aan de hand van de GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23), waarbij aan het statistische criterium voor superioriteit werd voldaan als de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI > 2,0 was (zie Tabel 5).

Tabel 5: Serotype-specifieke OPA-GMT's bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar met een verhoogd risico op pneumokokkenziekte (Protocol 013)

Pneumokokken-serotype	CAPVAXIVE (N=527)		PPSV23 (N=347)		GMT-ratio* (CAPVAXIVE/PPSV23) (95 %-BI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
12 gemeenschappelijke serotypes†					
3	488	526,6	314	517,0	1,02 (0,89; 1,17)
7F	486	20.618,1	315	14.207,2	1,45 (1,24; 1,70)
8	485	12.294,5	313	8966,9	1,37 (1,20; 1,56)
9N	485	35.556,8	315	18.587,8	1,91 (1,64; 2,23)
10A	485	13.719,7	311	5363,8	2,56 (2,18; 3,00)
11A	486	10.396,3	312	3129,8	3,32 (2,80; 3,95)
12F	486	14.752,0	314	4820,1	3,06 (2,62; 3,58)
17F	481	40.011,8	312	11.267,4	3,55 (3,02; 4,17)
19A	486	9009,8	314	9797,6	0,92 (0,78; 1,08)
20A	480	37.532,2	311	14.787,0	2,54 (2,13; 3,02)
22F	487	20.162,7	313	7770,3	2,59 (2,21; 3,04)
33F	488	73.201,8	314	40.609,0	1,80 (1,54; 2,11)
9 extra serotypes in CAPVAXIVE‡					
6A	480	16.910,9	311	5653,8	2,99 (2,46; 3,64)
15A	485	69.527,8	315	5332,2	13,04 (11,13; 15,27)
15C	480	34.539,1	308	4398,4	7,85 (6,29; 9,81)
16F	485	31.544,9	313	5449,7	5,79 (5,01; 6,69)
23A	474	28.591,7	296	4882,0	5,86 (4,88; 7,03)
23B	485	5988,2	312	370,5	16,16 (12,03; 21,72)
24F	478	11.102,2	297	2771,8	4,01 (3,40; 4,72)
31	484	46.163,7	311	2563,0	18,01 (15,09; 21,50)
35B	482	40.102,8	311	7812,5	5,13 (4,45; 5,93)
Kruisreactief serotype					
15B	483	18.395,6	307	4863,4	3,78 (3,03; 4,73)

* GMT's, GMT-ratio en 95 %-BI werden geschat met een beperkt longitudinaal data-analysemodel.
† Een conclusie van non-inferioriteit voor de gemeenschappelijke serotypes werd gebaseerd op de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) van > 0,5.
‡ Een conclusie van superioriteit voor de extra serotypes in CAPVAXIVE vergeleken met PPSV23 was gebaseerd op de ondergrens van het 2-zijdige 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (CAPVAXIVE/PPSV23) van > 2,0.
N=Aantal gerandomiseerde en gevaccineerde personen; n=Aantal personen dat bijdroeg aan de analyse.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride (NaCl)
Histidine
Polysorbaat 20 (E432)
Zoutzuur (HCl, voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Wanneer CAPVAXIVE uit de koelkast is gehaald, moet het zo snel mogelijk worden toegediend.

Stabiliteitsgegevens tonen aan dat CAPVAXIVE 96 uur stabiel is bij temperaturen tot 25 °C. Aan het einde van deze periode moet CAPVAXIVE worden gebruikt of weggegooid. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuurafwijkingen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een enkele dosis, met een plunjerstop (broombutylrubber) en een dopje (styreen butadieen- of isopreen-broombutylrubber).

Verpakkingsgrootten van 1 of 10 voorgevulde spuiten, zonder naald, met 1 losse naald of met 2 losse naalden per voorgevulde spuit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Gebruik het vaccin zoals het geleverd is.
- Controleer vóór het prikken of de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is. Gooi het vaccin weg als er deeltjes in zitten en/of als het verkleurd lijkt.
- Draai een naald met Luer-lock-aansluiting op de spuit. Draai met de klok mee totdat de naald stevig op de spuit zit.
- CAPVAXIVE mag alleen worden gegeven als intramusculaire injectie. Dit vaccin moet bij voorkeur worden gegeven in de deltaspier van de bovenarm. Vermijd hierbij injectie in of bij zenuwen en bloedvaten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1913/001
EU/1/25/1913/002
EU/1/25/1913/003
EU/1/25/1913/004
EU/1/25/1913/005
EU/1/25/1913/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.