

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия

в предварително напълнена спринцовка

иРНК ваксина срещу COVID-19

COVID-19 mRNA Vaccine

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблица 1. Качествен и количествен състав на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Количество на активното вещество в дозова единица	Опаковка	Доза(и)	Състав за доза
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия</b>	Многодозов флакон 2,5 ml (синьо отчупващо се капаче)	5 дози по 0,5 ml всяка или 10 дози по 0,25 ml всяка	Една доза (0,5 ml) съдържа 25 микрограма елазомеран (elasomeran) и 25 микрограма имелазомеран (imelasomeran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) (включена в липидни наночастици).
	Многодозов флакон 5 ml флакон (синьо отчупващо се капаче)	10 дози по 0,5 ml всяка или 20 дози по 0,25 ml всяка	Една доза (0,25 ml) съдържа 12,5 микрограма елазомеран и 12,5 микрограма имелазомеран, иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) (включена в липидни наночастици).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия</b>	Еднодозов флакон 0,5 ml (синьо отчупващо се капаче)	1 доза 0,5 ml  Само за еднократна употреба.	Една доза (0,5 ml) съдържа 25 микрограма елазомеран и 25 микрограма имелазомеран, иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) (включена в липидни наночастици).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия в предварително напълнена</b>	Предварително напълнена спринцовка	1 доза 0,5 ml  Само за еднократна	(включена в липидни наночастици).

спринцовка		а употреба.	
------------	--	----------------	--

Елазомеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използването на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния шипов (S) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална).

Имелазомеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използването на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния шипов (S) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия

Бяла до почти бяла дисперсия (pH: 7,0–8,0).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е показана за активна имунизация за превенция на COVID-19, причинен от SARS-CoV-2, при лица на 6 и повече години, които вече са получили поне курс на първична ваксинация срещу COVID-19 (вж. точки 4.2 и 5.1).

Употребата на тази ваксина трябва да бъде в съответствие с официалните препоръки.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Лица на възраст 12 години и по-възрастни*

Дозата Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е 0,5 ml се прилага интрамускулно.

*Деца на възраст от 6 до 11 години*

Дозата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е 0,25 ml се прилага интрамускулно.

Между приложението на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и последната предходна доза ваксина срещу COVID-19 трябва да има интервал от най-малко 3 месеца.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е показана само за лица, които преди това са получили поне курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

За подробности относно курса на първична ваксинация при възраст 6 и повече години, моля, вижте кратката характеристика на продукта за Spikevax 0,2 mg/ml инжекционна дисперсия.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 при деца на възраст под 6 години все още не са установени. Липсват данни.

### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст  $\geq 65$  години.

### Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага интрамускулно. За предпочитане е в делтоидния мускул в горната част на ръката.

Не прилагайте тази ваксина интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата със и изхвърлянето на ваксината, вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват

### Свръхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за анафилаксия при лица, получили Spikevax (оригинална). Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилаклична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Последващи дози Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 не трябва да се прилагат на лица, които са получили анафилаксия при предишна доза Spikevax (оригинална).

### Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация със Spikevax.

Тези заболявания може да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често при по-млади мъже и по-често след втората доза, в сравнение с първата доза (вж. точка 4.8).

Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и са наблюдавани и случаи с летален изход.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или

перикардит като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да се консултират с препоръките и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

#### Реакции, свързани с тревожност

Във връзка с ваксинацията е възможно да се получат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса, като психогенен отговор към инжектирането с игла. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

#### Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или леко повишена температура не трябва да забавя ваксинацията.

#### Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага с повишено внимание при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или каквото и да е нарушение на кръвосъсирването (например хемофилия), тъй като при тези лица може да се получи кървене или образуване на синини след интрамускулното приложение.

#### Обостряне на синдрома на нарушена капилярна пропускливост

Съобщени са няколко случая на обостряне на синдрома на нарушена капилярна пропускливост (СНКП) през първите дни след ваксинация със Spikevax (оригинална). Медицинските специалисти трябва да са наясно с признаците и симптомите на СНКП, за да разпознаят незабавно и да лекуват състоянието. При лица с анамнеза за СНКП планирането на ваксинацията трябва да се направи съвместно със съответните медицински експерти.

#### Имунокомпрометирани лица

Ефикасността на ваксината не е оценена при имунокомпрометирани лица, включително такива, които получават имunosупресивна терапия и може да бъде по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Препоръката да се обмисли приложение на трета доза при тежко имунокомпрометирани лица (вж. точка 4.2) се основава на ограничени серологични данни при пациенти, които са имунокомпрометирани след трансплантация на солиден орган.

#### Продължителност на защитата

Продължителността на осигуряваната от ваксината защита не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

#### Ограничения относно ефективността на ваксината

Както при всички ваксини, ваксинацията със Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 може да не осигури защита на всички реципиенти на ваксината.

## Помощни вещества с известно действие

### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не е проучвано съпътстващото приложение на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 с други ваксини.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Все още липсват данни за употребата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 по време на бременност.

Голям обем от данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани със Spikevax (оригинална) по време на втория и третия триместър, не показва увеличаване на случаите с нежелан изход на бременността. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация по време на първия триместър понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като разликите в продуктите са ограничени до последователността на шиповия протеин и няма клинично значими разлики в реактогенността, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 може да се използва по време на бременност.

### Кърмене

Все още липсват данни за употребата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 по време на кърмене.

Не са очакват обаче ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на кърмачката на ваксината е незначителна. Данни от наблюдения при жени, които кърмят след ваксинация със Spikevax (оригинална), не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 може да се прилага в периода на кърмене.

### Фертилитет

Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, посочени в точка 4.8, може все пак временно да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

#### *Възрастни*

Безопасността на Spikevax (оригинална) е оценена в текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване Фаза 3, провеждащо се в САЩ, включващо 30 351 участници на възраст 18 и повече години, които са получили поне една доза от Spikevax (оригинална) (n=15 185) или плацебо (n=15 166) (NCT04470427). По времето на ваксинацията средната възраст на популацията е 52 години (диапазон от 18 до 95); 22 831 (75,2%) от участниците са на възраст от 18 до 64 години и 7 520 (24,8%) от участниците са на възраст 65 и повече години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (92%), умора (70%), главоболие (64,7%), миалгия (61,5%), артралгия (46,4%), втрисане (45,4%), гадене/повръщане (23%), аксиларно подуване/болезненост (19,8%), повишена температура (15,5%), подуване (14,7%) и зачервяване (10%) на мястото на инжектиране. Нежеланите реакции обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-ниска честота на събития на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Като цяло някои нежелани реакции се срещат по-често в по-младите възрастови групи: честотата на аксиларно подуване/болезненост, умора, главоболие, миалгия, артралгия, втрисане, гадене/повръщане и повишена температура е по-висока при хора на възраст от 18 до <65 години отколкото при тези на възраст 65 и повече години. По-често се съобщават локални и системни нежелани реакции след доза 2 отколкото след доза 1.

#### *Юноши на възраст от 12 до 17 години*

Данни за безопасност на Spikevax (оригинална) при юноши са събрани в едно текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване фаза 2/3 с няколко части, провеждащо се в САЩ. Първата част на проучването включва 3 726 участници на възраст от 12 до 17 години, които са получили поне една доза Spikevax (оригинална) (n=2 486) или плацебо (n=1 240) (NCT04649151). Демографските характеристики на участниците, които са получили Spikevax (оригинална), са били сходни с тези на участниците, които са получили плацебо.

Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст от 12 до 17 години са били болка на мястото на инжектиране (97%), главоболие (78%), умора (75%), миалгия (54%), втрисане (49%), аксиларно подуване/болезненост (35%), артралгия (35%), гадене/повръщане (29%), подуване на мястото на инжектиране (28%), еритем на мястото на инжектиране (26%) и повишена температура (14%).

Това проучване е преминало към открито проучване във фаза 2/3, в което 1 346 участници на възраст от 12 до 17 години са получили бустер доза Spikevax най-малко 5 месеца след втората доза от първичната серия. Не са били установени допълнителни нежелани реакции в откритата част на проучването.

#### *Деца на възраст от 6 години до 11 години*

Данни за безопасност на Spikevax (оригинална) при деца са събрани в едно текущо рандомизирано, заслепено за наблюдателя, клинично проучване фаза 2/3 в две части, провеждащо се в САЩ и Канада (NCT04796896). Част 1 е открита фаза на проучването за безопасност, избор на доза и имуногенност, и е включвала 380 участници на възраст от 6 години до 11 години, които са получили поне 1 доза (0,25 ml) Spikevax (оригинална). Част 2 е плацебо-контролираната фаза за безопасност и е включвала 4 016 участници на възраст от 6 години до 11 години, които са получили поне една доза (0,25 ml) Spikevax (оригинална)

(n=3 012) или плацебо (n=1 004). Участници от Част 1 не са участвали в Част 2. Демографските характеристики на участниците, които са получили Spikevax (оригинална), са били сходни с тези на участниците, които са получили плацебо.

Най-честите нежелани реакции при участници на възраст от 6 години до 11 години след приложение на първичната серия на ваксинация (в част 2) са били болка на мястото на инжектиране (98,4%), умора (73,1%), главоболие (62,1%), миалгия (35,3%), втрисане (34,6%), гадене/повръщане (29,3%), аксиларно подуване/болезненост (27,0%), повишена температура (25,7%), еритем на мястото на инжектиране (24,0%), подуване на мястото на инжектиране (22,3%) и артралгия (21,3%).

Протоколът на проучването е изменен, за да включи открита фаза с бустер доза, която включва 1 294 участници на възраст от 6 до 11 години, които са получили бустер доза Spikevax (оригинална) най-малко 6 месеца след втората доза от първичната серия. В откритата част на проучването не са били установени допълнителни нежелани реакции.

#### *Деца на възраст от 6 месеца до 5 години*

Едно текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 2/3 за оценка на безопасността, поносимостта, реактогенността и ефикасността на Spikevax (оригинална) се провежда в Съединените щати и Канада. Това проучване включва 10 390 участници на възраст от 6 месеца до 11 години, които са получили най-малко една доза Spikevax (n=7 798) или плацебо (n=2 592).

В проучването са включени деца от 3 възрастови групи: от 6 години до 11 години, от 2 години до 5 години и от 6 месеца до 23 месеца. В това педиатрично проучване са включени 6 388 участници на възраст от 6 месеца до 5 години, които са получили най-малко една доза Spikevax (оригинална) (n=4 791) или плацебо (n=1 597). Демографските характеристики са сходни при участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и тези, които са получили плацебо.

В това клинично проучване нежеланите реакции при участниците на възраст от 6 месеца до 23 месеца след приложение на първичната серия са раздразнителност/плач (81,5%), болка на мястото на инжектиране (56,2%), безсъние (51,1%), загуба на апетит (45,7%), повишена температура (21,8%), подуване на мястото на инжектиране (18,4%), еритем на мястото на инжектиране (17,9%) и аксиларно подуване/болезненост (12,2%).

Нежеланите реакции при участниците на възраст от 24 до 36 месеца след приложение на първичната серия са болка на мястото на инжектиране (76,8%), раздразнителност/плач (71,0%), безсъние (49,7%), загуба на апетит (42,4%), повишена температура (26,1%), еритем на мястото на инжектиране (17,9%), подуване на мястото на инжектиране (15,7%) и аксиларно подуване/болезненост (11,5%).

Нежеланите реакции при участниците на възраст от 37 месеца до 5 години след приложение на първичната серия са болка на мястото на инжектиране (83,8%), умора (61,9%), главоболие (22,9%), миалгия (22,1%), повишена температура (20,9%), втрисане (16,8%), гадене/повръщане (15,2%), аксиларно подуване/болезненост (14,3%), артралгия (12,8%), еритем на мястото на инжектиране (9,5%) и подуване на мястото на инжектиране (8,2%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на данните, генерирани в няколко плацебо-контролирани клинични проучвания при:

- 30 351 възрастни  $\geq 18$  години
- 3 726 юноши на възраст от 12 до 17 години
- 4 002 деца на възраст от 6 до 11 години
- 6 388 деца на възраст от 6 месеца до 5 години

- и по време на постмаркетинговия опит.

Съобщените нежелани реакции са изброени според следната конвенция за честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността (Таблица 2).

**Таблица 2: Нежелани реакции от клинични проучвания на Spikevax (оригинална) и от постмаркетинговия опит при лица на 6 и повече месеца**

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Лимфаденопатия*
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилаксия Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит†
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност/плач†
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие Безсъние†
	Нечести	Замаяност
	Редки	Остра периферна лицева парализа‡ Хипоестезия Парестезия
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит Перикардит
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене/повръщане
	Чести	Диария
	Нечести	Болка в корема§
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Нечести	Уртикария¶
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе Механична уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия Артралгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене#



Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране Умора Втрисане Пирексия Подуване на мястото на инжектиране Еритем на мястото на инжектиране
	Чести	Уртикария на мястото на инжектиране Обрив на мястото на инжектиране Реакция на мястото на инжектиране от забавен тип♣
	Нечести	Пруритус на мястото на инжектиране
	Редки	Подуване на лицето♥♣
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник

\*Лимфаденопатия е била установена като аксиларна лимфаденопатия от същата страна на мястото на инжектиране. В някои случаи са засегнати и други лимфни възли (напр. шийни, надключични).

† Наблюдавани при педиатричната популация (на възраст от 6 месеца до 5 години)

‡ В рамките на периода на проследяване на безопасността се съобщава за остра периферна лицева парализа при трима участници в групата на Spikevax (оригинална) и при един участник в групата на плацебо. Появата при участниците в групата на ваксината настъпва след 22, 28 и 32 дни след ваксинацията с доза 2.

§ Болка в корема е наблюдавана в педиатричната популация (на възраст от 6 до 11 години): 0,2% в групата на Spikevax (оригинална) и 0% в групата на плацебо.

¶ Наблюдавани са случаи на уртикария с остро начало (в рамките на няколко дни след ваксинацията) или със забавено начало (до около две седмици след ваксинацията).

#Повечето случаи изглеждат не са сериозни и са с временен характер.

♣Медианата на времето до поява е 9 дни след първата инжекция и 11 дни след втората инжекция. Медианата на продължителността е 4 дни след първата инжекция и 4 дни след втората инжекция.

♥Има две сериозни нежелани събития на подуване на лицето при реципиенти на ваксината с анамнеза за инжектиране на дермални филтри. Появата на подуването е съобщена съответно в Ден 1 и Ден 3 от деня на ваксинацията.

Реактогенността и профилът на безопасност при 343 участници, получаващи Spikevax (оригинална), които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е съпоставима с тази на участници, серонегативни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

#### *Възрастни (бустер доза)*

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax (оригинална) се оценяват в едно провеждащо се в момента фаза 2, рандомизирано, заслепено за наблюдателя, плацебо-контролирано, проучване за потвърждаване на дозата при участници на възраст 18 години и повече (NCT04405076). В това проучване 198 участници са получили две дози (0,5 ml, 100 микрограма през 1 месец) от първичната серия на ваксинация със Spikevax (оригинална). В открита фаза на това проучване 167 от тези участници са получили единична бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма) най-малко 6 месеца след получаване на втората доза от първичната серия на ваксинация. Търсеният профил на нежелани реакции за бустер дозата (0,25 ml, 50 микрограма) е бил подобен на този след втората доза в първичната серия на ваксинация.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (бустер доза)*

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 се оценяват в едно провеждащо се в момента открито проучване фаза 2/3 при участници на възраст 18 и повече години (mRNA-1273-P205). В това проучване

437 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, а 377 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax (оригинална).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 има профил на реактогенност, подобен на този на Spikevax (оригинална) бустер, прилаган като втора бустер доза. Честотата на нежеланите реакции след имунизация със Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 също е подобна или по-ниска в сравнение с тази при първата бустер доза Spikevax (оригинална) (50 микрограма) и сравнима с втората доза от първичната серия със Spikevax (оригинална) (100 микрограма). Профилът на безопасност на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (медиана на периода на проследяване 113 дни) е подобен на профила на безопасност на Spikevax (оригинална) (медиана на периода на проследяване 127 дни).

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Миокардит*

Повишеният риск от миокардит след ваксинация със Spikevax (оригинална) е най-висок при по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при по-млади мъже след втората доза Spikevax (оригинална). Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 1,316 (95% CI: 1,299, 1,333) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12 до 29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза са наблюдавани 1,88 (95% CI: 0,956, 2,804) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена и да включат партидният номер, ако е наличен.

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ваксини, COVID-19 ваксини, АТС код: J07BN01

## Механизъм на действие

Spikevax (елазомеран) и Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (елазомеран/имелазомеран) съдържат иРНК, включена в липидни наночастици. иРНК кодира пълноверижан шипов протеин на SARS-CoV-2, модифициран с 2 пролинови замествания в областта на хептадното повторение 1 (S-2P), за стабилизиране на шиповия протеин в префузионна конформация. След интрамускулна инжекция клетките на мястото на инжектиране и дрениращите лимфни възли поемат липидните наночастици, като ефективно доставят иРНК секвенцията в клетките за трансляция във вирусен протеин. Доставената иРНК не навлиза в клетъчното ядро и не взаимодейства с генома, не се репликира и се експресира временно основно в дендритни клетки и макрофаги в субкапсуларните синуси. Експресираният, свързан с мембраната шипов протеин на SARS-CoV-2 се разпознава след това от имунните клетки като чужд антиген. Това предизвиква както Т-клетъчен, така и В-клетъчен отговор с образуване на неутрализиращи антитела, което може да допринесе за защитата срещу COVID-19.

## Клинична ефикасност

*Имуногенност при възрастни – след бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 микрограма/25 микрограма)*

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 се оценяват в едно провеждащо се в момента открито проучване фаза 2/3 при участници на възраст 18 и повече години (mRNA-1273-P205). В това проучване 437 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, а 377 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax (оригинална).

Проучване P205 Част G оценява безопасността, реактогенността и имуногенността на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, когато се прилага като втора бустер доза при възрастни, които преди това са получили 2 дози Spikevax (оригинална) (100 микрограма) като курс на първична ваксинация и бустер доза Spikevax оригинална (50 микрограма) най-малко 3 месеца преди включването. В P205 Част F участниците в проучването са получили Spikevax (оригинална) (50 микрограма) като втора бустер доза, а групата от Част F служи като група с компаратор в рамките на проучването, която е предходна по отношение на Част G в сравнението между двете бустер ваксини Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и Spikevax (оригинална), когато се прилагат като втора бустер доза.

В това проучване, първичният анализ за имуногенност се основава на група за първичен анализ за имуногенност, която включва участници без данни за инфекция със SARS-CoV-2 на изходното ниво (преди бустер доза). При първичния анализ изчисленият при първоначалната оценка среден геометричен титър (GMT) на неутрализиращите антитела на SARS-CoV-2 и съответстващ 95% CI е съответно 6422,3 (5990,1, 6885,7) и 5286,6 (4887,1, 5718,9) 28 дни след бустер дози на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и Spikevax (оригинална). Този GMT представлява съотношението между отговора на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 спрямо Spikevax (оригинална) срещу родовия щам SARS CoV-2 (D614G). GMR (97,5% CI) е 1,22 (1,08, 1,37), като отговаря на предварително зададения критерий за неинфериорност (долна граница 97,5% CI  $\geq 0,67$ ).

Изчислените GMT в Ден 29 на неутрализиращите антитела срещу Omicron, BA.1 са 2479,9 (2264,5, 2715,8) и 1421,2 (1283,0, 1574,4) съответно в групата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и групата с бустер доза Spikevax (оригинална), а GMR (97,5% CI) е 1,75 (1,49, 2,04), което отговаря на предварително определения критерий за супериорност (долна граница на CI >1).

*Персистиране на антителата на бустер ваксината срещу COVID-19 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 в продължение на три месеца*

Участниците в проучване P205 Част G са последователно включвани да получават 50 микрограма Spikevax (оригинална) (n=376) или Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) като втора бустер доза. При участници без случаи на инфектиране със SARS-CoV-2 преди бустера, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 предизвиква образуване на неутрализиращи Omicron-BA.1 антитела (наблюдаван GMT) с титри, които са значително по-високи (964,4 [834,4, 1 114,7]), отколкото тези при Spikevax (оригинална) (624,2 [533,1, 730,9]), и подобни на тези при бустерите срещу родовия SARS-CoV-2, след три месеца.

*Клинична ефикасност при възрастни*

Проучването при възрастни е рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване фаза 3 (NCT04470427), което изключва имунокомпрометирани лица или такива, получавали имunosупресори в рамките на последните 6 месеца, както и бременни или такива с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2. Участници със стабилно HIV-заболяване не са изключени. Противогрипни ваксини е можело да се прилагат 14 дни преди или 14 дни след която и да е доза от Spikevax (оригинална). От участниците също така се е изисквало да има най-малко интервал от 3 месеца от приложение на кръвни продукти/плазма или имуноглобулини до включването в проучването, за да получат плацебо или Spikevax (оригинална).

Проследени са общо 30 351 участници с медиана 92 дни (диапазон: 1-122) за развитието на болестта COVID-19.

Популацията за първичен анализ на ефикасността (наричана „популация по протокол“ или „PPS“), включва 28 207 участници, които са получили или Spikevax (оригинална) (n=14 134), или плацебо (n=14 073) и имат отрицателен статус за наличие на SARS-CoV-2 на изходно ниво. PPS популацията на проучването включва 47,4% жени, 52,6% мъже, 79,5% бели, 9,7% афроамериканци, 4,6% азиатци и 6,2% други. 19,7% от участниците са с испански или латиноамерикански произход. Медианата на възрастта на участниците е 53 години (диапазон 18-94). Допуска се диапазон на приложение на втората доза (планирана за Ден 29) от -7 до +14 дни за включване в PPS. 98% от реципиентите на ваксината, получили втората доза 25 до 35 дни след доза 1 (от -3 до +7 дни от интервала от 28 дни).

Случаите на COVID-19 са потвърдени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (RT PCR) и от клинична арбитражна комисия. Ефикасността на ваксината общо и по основни възрастови групи е представена в Таблица 3.

**Таблица 3: Анализ на ефикасността на ваксината: потвърден COVID-19<sup>#</sup>, независимо от тежестта, с начало 14 дни след 2<sup>ра</sup> доза – PPS**

Възрастова група (години)	Spikevax (оригинална)			Плацебо			% Ефикасност на ваксината (95% CI)*
	Участници N	Случаи на COVID-19	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогоди ни	Участници N	Случаи на COVID-19	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогоди ни	
Общо (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)*
18 до <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥65 до <75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

<sup>#</sup>COVID-19: симптоматичен COVID-19, изискващ положителен резултат от RT-PCR и най-малко 2 системни симптома или 1 респираторен симптом. Случаи, започващи 14 дни след 2<sup>ра</sup> доза.

\*Ефикасност на ваксината и 95% доверителен интервал (CI) от стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

\*\*CI не е коригиран за множественост. Корижирани за множественост статистически анализи са правени в междинен анализ на по-малко случаи на COVID-19, които не са съобщени тук.

Сред всички участници в PPS не са съобщени случаи на тежък COVID-19 в групата на ваксина в сравнение с 30 от 185 (16%) случая, съобщени в групата на плацебо. От 30-те участници с тежко заболяване, 9 са хоспитализирани, 2-ма от тях са приети в интензивно отделение. По-голямата част от останалите тежки случаи са изпълнили само критерия кислородна сатурация (SpO<sub>2</sub>) за тежко заболяване (≤93% при стайна температура).

Ефикасността на Spikevax (оригинална) да предпазва от COVID-19, независимо от предишна инфекция със SARS-CoV-2 (установена серологично на изходно ниво и изследване на назофарингеална проба с тампон) от 14 дни след Доза 2 е 93,6% (95% CI: 88,6; 96,5).

В допълнение, анализи на подгрупите на първичната крайна точка за ефикасност показват сходна оценка за ефикасност по пол, етнически групи и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежък COVID-19.

#### *Имуногенност при възрастни – след бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма)*

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax (оригинална) се оценяват в едно провеждащо се в момента рандомизирано, заслепено за наблюдателя, плацебо-контролирано проучване фаза 2 за потвърждаване на дозата при участници на 18 и повече години (NCT04405076). В това проучване 198 участници са получили две дози (0,5 ml, 100 микрограма през интервал от 1 месец) от ваксината Spikevax (оригинална) като първична серия. В откритата фаза 149 от тези участници (популация по протокол) са получили единична бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма) най-малко 6 месеца след приложението на втората доза от първичната серия. Доказано е, че единична бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма) води до средна геометрична кратна стойност на увеличаване (geometric mean fold rise, GMFR) 12,99 пъти (95% CI: 11,04; 15,29) на неутрализиращите антитела от преди приложението на бустер доза до 28 дни след бустер дозата. GMFR на неутрализиращите антитела е 1,53 (95% CI:

1,32; 1,77) при сравнение на титъра 28 дни след доза 2 (първична серия) спрямо 28 дни след бустер дозата.

*Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 при възрастни*

Безопасността и имуногенността на хетероложен бустер със Spikevax (оригинална) са проучвани в едно иницирирано от изследователя проучване със 154 участници. Минималният времеви интервал между първичната серия на ваксинация с векторна или РНК ваксина срещу COVID-19 и бустер доза Spikevax (оригинална), е бил 12 седмици (диапазон: 12 седмици до 20,9 седмици). Дозата, използвана за бустер в това проучване, е била 100 микрограма. Титрите на неутрализиращите антитела, измерени чрез тест за неутрализация на псевдовирус, са били оценени в Ден 1 преди приложението и в Ден 15 и Ден 29 след бустер дозата. Отговор на бустер дозата е бил демонстриран независимо от първичната ваксинация.

Налични са само данни за краткосрочна имуногенност; дългосрочната защита и имунологичната памет не са известни в момента.

*Безопасност и имуногенност на седем ваксини срещу COVID-19 като трета доза (бустер) в Обединеното кралство*

COV-BOOST е многоцентрово, рандомизирано, иницирирано от изследователя проучване фаза 2 на трета доза бустер ваксинация срещу COVID-19 с подгрупа за подробно изследване на имунологията. Участниците са били възрастни на 30 и повече години, в добро физическо здраве (леки до умерени, добре контролирани коморбидности са били разрешени), които са получили две дози или Pfizer–BioNTech, или Oxford–AstraZeneca (първата доза през декември 2020 г., януари 2021 г. или февруари 2021 г.), и са изминали най-малко 84 дни след втората доза до момента на включване. Spikevax (оригинална) е усилила отговорите по отношение на антитела и неутрализация, и е била добре понесена, независимо от първичните серии на ваксинация. Дозата, използвана за бустер в това проучване, е била 100 микрограма. Титрите на неутрализиращите антитела, измерени чрез тест за неутрализация на псевдовирус, са били оценени в Ден 28 след бустер дозата.

*Неутрализиращи антитела срещу B.1.617.2 (Делта) вариант преди и след бустер при възрастни*

Резултатите от теста за неутрализация на псевдовирус (PsVNA) срещу варианта B.1.617.2 (Делта), определени преди бустер дозата и в Ден 29 след бустер дозата, показват, че приложението на бустер доза Spikevax (оригинална) (0,25 ml, 50 микрограма) при възрастни индуцира 17-кратно повишение на неутрализиращите тела срещу варианта Делта в сравнение с нивата преди бустер дозата (GMFR=17,28; 95% CI: 14,38, 20,77; n=295).

*Клинична ефикасност при юноши на възраст от 12 до 17 години*

Проучването при юноши е текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване фаза 2/3 (NCT04649151) за оценка на безопасността, реактогенността и ефикасността на Spikevax (оригинална) при юноши на възраст от 12 до 17 години. Участници с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2 са изключени от проучването. Общо 3 732 участници са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат 2 дози Spikevax (оригинална) или плацебо, физиологичен разтвор, с интервал между дозите 1 месец.

Извършен е вторичен анализ на ефикасността при 3 181 участници, които са получили 2 дози Spikevax (оригинална) (n=2 139) или плацебо (n=1 042) и са имали отрицателен изходен статус по отношение на SARS-CoV-2, в популацията по протокол Между участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и тези, които са получили плацебо, няма забележими разлики в демографските данни или предшестващите заболявания.

COVID-19 е дефиниран като симптоматичен COVID-19, изискващ положителен резултат от RT-PCR и най-малко 2 системни симптома или 1 респираторен симптом; случаи, започващи

14 дни след втората доза.

Имало е нула симптоматични случая на COVID-19 в групата на Spikevax (оригинална) и 4 симптоматични случая на COVID-19 в групата на плацебо.

*Имуногенност при юноши на възраст от 12 до 17 години – след първична ваксинация със Spikevax*

Анализ за не по-малка ефикасност, оценяващ титрите на 50% неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 и честотата на серологичен отговор 28 дни след доза 2, е проведен в подгрупите за имуногенност на популацията по протокол при юноши на възраст от 12 до 17 години (n=340) в проучването при юноши, както и при участниците на възраст от 18 до 25 години (n=296) в проучването при възрастни. Участниците не са имали имунологични или вирусологични доказателства за предходна инфекция със SARS-CoV-2 на изходно ниво. Средното геометрично съотношение (GMR) на титрите на неутрализиращите антитела при юноши на възраст от 12 до 17 години в сравнение с участниците от 18 до 25 години е 1,08 (95% CI: 0,94; 1,24). Разликата в честотата на серологичен отговор е 0,2% (95% CI: -1,8; 2,4). Критериите за не по-малка ефикасност (долна граница на 95% CI за GMR > 0,67 и долна граница на 95% CI за разликата в честотата на серологичен отговор > -10%) са изпълнени.

*Имуногенност при юноши на възраст от 12 до 17 години – след бустер доза Spikevax (оригинална)*

Първичната цел, свързана с имуногенността, на бустер фазата на това проучване е да се установи ефикасността на бустер дозата при участници на възраст от 12 до 17 години чрез сравняване на имунните отговори (Ден 29) след бустер дозата с тези, получени след доза 2 от първичната серия (Ден 57) при млади възрастни (на възраст от 18 до 25 години) в проучването при възрастни. Ефикасност на бустер дозата от 50 микрограма Spikevax се установява, ако имунните отговори след бустер дозата (средна геометрична концентрация [GMC] на nAb и честотата на серологичен отговор [SRR]) отговарят на предварително определени критерии за не по-малка ефикасност (както за GMC, така и за SRR) в сравнение с тези, измерени след завършване на първичната серия със 100 микрограма Spikevax сред подгрупа млади възрастни (18 до 25 години) в основното проучване за ефикасност при възрастни.

В открита фаза на това проучване участниците на възраст от 12 до 17 години получават единична бустер доза най-малко 5 месеца след завършване на първичната серия (две дози през интервал от 1 месец). Първичната популация за анализ на имуногенността включва 257 участници с бустер доза в това проучване и случайна подгрупа от 295 участници от проучването при млади възрастни (възраст  $\geq 18$  до  $\leq 25$  години), които преди това са завършили курс на първична ваксинация с две дози през интервал от 1 месец със Spikevax. И двете групи участници, включени в анализираната популация, не са имали имунологични или вирусологични доказателства за предходна инфекция със SARS-CoV-2 преди първата доза от курса на първична ваксинация и съответно преди бустер дозата.

GMR на бустер дозата при юноши GMC в Ден 29 в сравнение с млади възрастни: GMR в Ден 57 е 5,1 (95% CI: 4,5, 5,8), отговарящ на критериите за не по-малка ефикасност (т.е. долна граница на 95% CI > 0,667 (1/1,5); точкова оценка  $\geq 0,8$ ); разликата в SRR е 0,7% (95% CI: -0,8, 2,4), отговаряща на критериите за не по-малка ефикасност (долна граница на 95% от разликата в SRR > -10%).

При 257-те участници GMC на nAb преди бустер дозата (бустер доза - Ден 1) е 400,4 (95% CI: 370,0, 433,4); в деня на бустер дозата (Ден 29) GMC е 7 172,0 (95% CI: 6 610,4, 7 781,4). След бустер дозата (Ден 29) GMC се увеличава приблизително 18 пъти от GMC преди бустер дозата, демонстрирайки ефективността на бустер дозата при юноши. SRR е 100 (95% CI: 98,6, 100,0).

Предварително определените критерии за успех за основната цел за имуногенност са изпълнени, което позволява да се направи извод за ефикасността на ваксината от проучването при възрастни.

#### *Клинична ефикасност при деца на възраст от 6 години до 11 години*

Педиатричното проучване е текущо, фаза 2/3, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя, клинично проучване за оценка на безопасността, реактогенността и ефикасността на Spikevax (оригинална) при деца на възраст от 6 години до 11 години в САЩ и Канада (NCT04796896). Участници с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2 са изключени от проучването. Общо 4 011 участници са били рандомизирани в съотношение 3:1 да получат 2 дози Spikevax (оригинална) или плацебо (физиологичен разтвор) през 1 месец.

Вторичен анализ на ефикасността, оценяващ потвърдени случаи на COVID-19, събрани до датата на заключване на данните – 10 ноември 2021 г. е извършен при 3 497 участници, които са получили две дози (0,25 ml в месец 0 и месец 1) или Spikevax (оригинална) (n=2 644), или плацебо (n=853), и са имали отрицателен статус за SARS-CoV-2 на изходно ниво в популацията по протокол. Между участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и онези, които са получили плацебо, не е имало явни разлики в демографските данни.

COVID-19 е определен като симптоматичен COVID-19, изискващ положителни резултати от RT-PCR и най-малко 2 системни симптома или 1 респираторен симптом. Случаи, започващи 14 дни след втората доза.

Имало е три случая на COVID-19 (0,1%) в групата на Spikevax (оригинална) и четири случая на COVID-19 (0,5%) в групата на плацебо.

#### *Имуногенност при деца на възраст от 6 години до 11 години*

Анализ, оценяващ титрите на 50% неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 и честотата на серологичен отговор 28 дни след Доза 2, е проведен в подгрупа деца на възраст от 6 години до 11 години (n=319) в педиатричното проучване, както и при участниците на възраст от 18 до 25 години (n=295) в проучването при възрастни. Участниците не са имали имунологични или вирусологични доказателства за предходна инфекция със SARS-CoV-2 на изходно ниво. GMR на титрите на неутрализиращите антитела при деца на възраст от 6 години до 11 години в сравнение с участниците от 18 до 25 години е 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Разликата в честотата на серологичен отговор е 0,1% (95% CI: -1,9; 2,1). Критериите за не по-малка ефикасност (долна граница на 95% CI за GMR > 0,67 и долна граница на 95% CI за разликата в честотата на серологичен отговор > -10%) са изпълнени.

#### *Имуногенност при деца на възраст от 6 години до 11 години – след бустер доза Spikevax (оригинална)*

Първичната цел, свързана с имуногенността, на бустер фазата на това проучване е да се установи ефикасността на бустер дозата при участници на възраст от 6 години до 11 години чрез сравняване на имунните отговори (Ден 29) след бустер дозата с тези, получени след доза 2 от първичната серия (Ден 57) при млади възрастни (на възраст от 18 до 25 години) в това проучване, където е доказана 93% ефикасност. Ефикасност на бустер дозата от 25 микрограма Spikevax се установява, ако имунните отговори след бустер дозата (средна геометрична концентрация [GMC] за неутрализиращо антитяло [nAb] честотата на серологичен отговор [SRR]) отговарят на предварително определени критерии за не по-малка ефикасност (както за GMC, така и за SRR) в сравнение с тези, измерени след завършване на първичната серия със 100 микрограма Spikevax сред подгрупа млади възрастни (18 до 25 години) в основното проучвания за ефикасност при възрастни.

В открита фаза на това проучване участниците на възраст от 6 години до 11 години получават единична бустер доза най-малко 6 месеца след завършване на първичната серия (две дози през



интервал от 1 месец). Първичната популация за анализ на имуногенността включва 95 участници с бустер доза в групата на възраст от 6 до 11 години и случайна подгрупа от 295 участници от проучването при млади възрастни, които са получили две дози Spikevax с интервал от 1 месец. И двете групи участници, включени в анализираната популация, не са имали имунологични или вирусологични доказателства за предходна инфекция със SARS-CoV-2 преди първата доза от курса на първична ваксинация и съответно преди бустер дозата.

При 95-те участници, с бустер доза - Ден 29, е GMC е 5 847,5 (95% CI: 4 999,6, 6 839,1). SRR е 100 (95% CI: 95,9, 100,0). Проучени са серумните нива на nAb за деца от 6 години до 11 години в подгрупата по протокол за оценка на имуногенността с отрицателен статус по отношение на SARS-CoV-2 преди бустер дозата и сравнението с тези от млади възрастни (на възраст от 18 до 25 години). GMR на бустер дозата в Ден 29 GMC в сравнение с млади възрастни: GMC в Ден 57 е 4,2 (95% CI: 3,5, 5,0), отговаряйки на критериите за не по-малка ефикасност (т.е. долна граница на 95% CI >0,667); разликата в SRR е 0,7% (95% CI: -3,5, 2,4), отговаряща на критериите за не по-малка ефикасност (долна граница на 95% от разликата в SRR >-10%).

Предварително определените критерии за успех за основната цел за имуногенност са изпълнени, което позволява да се направи извод за ефикасността на ваксината. Бързият вторичен отговор, очевиден в рамките на 4 седмици след приложение на бустер дозата, е доказателство за стабилното предстимулиране (priming), предизвикано от курса на първична ваксинация със Spikevax.

#### *Неутрализиращи антитела срещу варианта B.1.617.2 (Делта) при деца на възраст от 6 години до 11 години*

Серумни проби от популацията за имуногенност по протокол (n=134) на текущото педиатрично проучване, взети на изходно ниво и в Ден 57, са изследвани чрез PsVNA на базата на варианта B.1.617.2 (Делта).

При деца на възраст от 6 години до 11 години, GMFR от изходно ниво до Ден 57 е 81,77 (95% CI: 70,38, 95,00) за варианта ДелтаDelta (измерено чрез PsVNA). Освен това 99,3% от децата са отговорили на определението за серологичен отговор.

#### *Клинична ефикасност при деца на възраст от 6 месеца до 5 години*

Проведено е текущо проучване фаза 2/3 за оценка на безопасността, поносимостта, реактогенността и ефикасността на Spikevax при здрави деца на възраст от 6 месеца до 11 години. В проучването са включени деца от 3 възрастови групи: от 6 до 11 години, от 2 до 5 години и от 6 месеца до 23 месеца.

Извършен е дескриптивен анализ на ефикасността, оценяващ потвърдени случаи на COVID-19, събрани до датата на заключване на данните 21 февруари 2022 г., при 5 476 участници на възраст от 6 месеца до 5 години, които са получили две дози (на 0 и 1 месец) от Spikevax (n=4 105) или плацебо (n=1 371) и са имали отрицателен статус по отношение на SARS-CoV-2 на изходно ниво (наричани „популация по протокол“ за оценка на ефикасността). Не се отбелязват съществени разлики в демографските данни между участниците, получили Spikevax, и получилите плацебо.

Медианата на продължителността на проследяване на ефикасността след Доза 2 е 71 дни за участниците на възраст от 2 години до 5 години и 68 дни за участниците на възраст от 6 месеца до 23 месеца.

Ефикасността на ваксината в това проучване е наблюдавана през периода, когато вариантът B.1.1.529 (Omicron) преобладава сред циркулиращите варианти.

В Част 2 в популацията по протокол за оценка на ефикасността при случаите на COVID-19, настъпили 14 или повече дни след приложение на доза 2, при използване на „дефиниция P301

за случай на COVID-19“ (т.е. дефиницията, прилагана в основното проучване на ефикасността при възрастни) ефикасността на ваксината (VE) е 46,4% (95% CI: 19,8; 63,8) при деца на възраст от 2 години до 5 години и 31,5% (95% CI: -27,7; 62,0) при деца на възраст от 6 месеца до 23 месеца.

*Имуногенност при деца на възраст от 6 месеца до 5 години*

При деца на възраст от 2 до 5 години сравнението на pAb отговорите на Ден 57 в тази Част 2 на подгрупата по протокол за оценка на имуногенността (n=264; 25 микрограма) с тези на младите възрастни (n=295; 100 микрограма) показва GMR 1,014 (95% CI: 0,881; 1,167), отговарящо на критериите за постигане на не по-малка ефикасност (т.е. долна граница на 95% CI за  $GMR \geq 0,67$ ; точкова оценка  $\geq 0,8$ ). Средната геометрична кратна стойност на увеличаване (GMFR) от изходното ниво до Ден 57 при тези деца е 183,3 (95% CI: 164,03, 204,91). Разликата в честотата на серологичен отговор (seroresponse rates, SRR) между децата и младите възрастни е -0,4% (95% CI: -2,7%; 1,5%), като също отговаря на критериите за постигане на не по-малка ефикасност (долна граница на 95% CI на разликата в SRR  $> -10\%$ ).

При кърмачета и малки деца на възраст от 6 месеца до 23 месеца сравнението на pAb отговорите на Ден 57 в тази Част 2 на подгрупата по протокол за оценка на имуногенността (n=230; 25 микрограма) с тези на младите възрастни (n=295; 100 микрограма) показва GMR 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470), отговарящо на критериите за постигане на не по-малка ефикасност (т.е. долна граница на 95% CI за  $GMR \geq 0,67$ ; точкова оценка  $\geq 0,8$ ). Разликата в процента на SRR между кърмачета/малки деца и млади възрастни е 0,7% (95% CI: -1,0%; 2,5%), като също отговаря на критериите за постигане на не по-малка ефикасност (долна граница на 95% CI на разликата в честотата на серологичен отговор  $> -10\%$ ).

Следователно, предварително определените критерии за постигане на първичната цел по отношение на имуногенността са постигнати в двете възрастови групи, което позволява да се заключи за наличие на ефикасност на 25 микрограма както при децата на възраст от 2 години до 5 години, така и при кърмачета и малките деца на възраст от 6 месеца до 23 месеца (Таблицы 4 и 5).

**Таблица 4. Резюме на съотношението на средните геометрични стойности на концентрацията и честотата на серологичен отговор – сравнение на лицата на възраст от 6 месеца до 23 месеца с участниците на възраст от 18 години до 25 години – група по протокол за оценка на имуногенността**

		6 месеца до 23 месеца n=230	18 години до 25 години n=291	6 месеца до 23 месеца/ 18 години до 25 години	
Тест	Времева точка	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC съотношени е (95% CI) <sup>a</sup>	Отговаря на целта за не по-малка ефикасност (Д/Н) <sup>b</sup>
Тест за неутрализиращ и антители срещу SARS-CoV-2 <sup>b</sup>	28 дни след Доза 2	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Д
		Серологичен отговор % (95% CI) <sup>c</sup>	Серологичен отговор % (95% CI) <sup>c</sup>	Разлика в серологичния отговор % (95% CI) <sup>d</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Средна геометрична стойност на концентрацията

n = брой участници с налични данни на изходно ниво и в Ден 57

\* Стойностите на антителата, съобщени като намиращи се под долната граница на количествено

определение (lower limit of quantification, LLOQ), са заместени с 0,5 x LLOQ. Стойностите, по-големи от горната граница на количествено определение (upper limit of quantification, ULOQ), са заместени с ULOQ, ако действителните стойности липсват.

<sup>a</sup> log-трансформираните нива на антителата са анализирани с използване на анализ на ковариатен модел (ANCOVA) с променливата на групата (участници на възраст от 6 месеца до 5 години и млади възрастни) като фиксиран ефект. Получените средни стойности на LS, разликата на средните стойности на LS и 95% CI са трансформирани обратно до първоначалния мащаб за представяне.

<sup>b</sup> Не по-малка ефикасност се обявява, ако долната граница на 2-странный 95% CI за съотношението GMC е по-голяма от 0,67 с точкова оценка >0,8, а долната граница на 2-странный 95% CI за разликата в процента на серологичния отговор е над -10% с точкова оценка >-5%.

<sup>b</sup> Крайните средно геометрични стойности на концентрациите на антителата (GMC) в AU/ml са определени с използване на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2.

<sup>c</sup> Серологичният отговор, дължащ се на ваксинацията, специфичен за концентрацията на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 RVP на ниво участник, се определя в протокола като промяна от под LLOQ до равна или по-висока от 4 x LLOQ или поне 4-кратно увеличение, ако изходното ниво е равно или по-високо от LLOQ. 95% CI на серологичния отговор се изчислява по метода на Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> Разликата в 95% CI на серологичния отговор се изчислява с използване на доверителни граници на Miettinen-Nurminen (скоп).

**Таблица 5. Резюме на съотношението на средните геометрични стойности на концентрацията и честотата на серологичен отговор – сравнение на лицата на възраст от 2 години до 5 години с участниците на възраст от 18 години до 25 години – група по протокол за оценка на имуногенността**

		2 години до 5 години n=264	18 години до 25 години n=291	2 години до 5 години/ 18 години до 25 години	
Тест	Време ва точка	GM C (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC съотношени е (95% CI) <sup>a</sup>	Отговаря на целта за не по-малка ефикасност (Д/Н) <sup>b</sup>
Тест за неутрализиращ и антитела срещу SARS- CoV-2 <sup>b</sup>	28 дни след Доза 2	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Д
		<b>Серологичен отговор % (95% CI)<sup>c</sup></b>	<b>Серологичен отговор % (95% CI)<sup>c</sup></b>	<b>Разлика в серологични я отговор % (95% CI)<sup>d</sup></b>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Средна геометрична стойност на концентрацията  
n = брой участници с налични данни на изходно ниво и в Ден 57

\* Стойностите на антителата, съобщени като намиращи се под долната граница на количествено определение (lower limit of quantification, LLOQ), са заместени с 0,5 x LLOQ. Стойностите, по-големи от горната граница на количествено определение (upper limit of quantification, ULOQ), са заместени с ULOQ, ако действителните стойности липсват.

<sup>a</sup> log-трансформираните нива на антителата са анализирани с използване на анализ на ковариатен модел (ANCOVA) с променливата на групата (участници на възраст от 6 месеца до 5 години и млади възрастни) като фиксиран ефект. Получените средни стойности на LS, разликата на средните стойности на LS и 95% CI са трансформирани обратно до първоначалния мащаб за представяне.

<sup>б</sup> Не по-малка ефикасност се обявява, ако долната граница на 2-странния 95% CI за съотношението GMC е по-голяма от 0,67 с точкова оценка >0,8, а долната граница на 2-странния 95% CI за разликата в процента на серологичния отговор е над -10% с точкова оценка >-5%.

<sup>в</sup> Крайните средно геометрични стойности на концентрациите на антителата (GMC) в AU/ml са определени с използване на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2.

<sup>г</sup> Серологичният отговор, дължащ се на ваксинацията, специфичен за концентрацията на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 RVP на ниво участник, се определя в протокола като промяна от под LLOQ до равна или по-висока от 4 x LLOQ или поне 4-кратно увеличение, ако изходното ниво е равно или по-високо от LLOQ. 95% CI на серологичния отговор се изчислява по метода на Clopper-Pearson.

<sup>д</sup> Разликата в 95% CI на серологичния отговор се изчислява с използване на доверителни граници на Miettinen-Nurminen (скор).

### Старческа възраст

Spikevax (оригинална) е изследвана при лица на възраст 6 и повече месеца, включително 3 768 участници на възраст на 65 и повече години. Ефикасността на Spikevax (оригинална) при участниците в напреднала възраст ( $\geq 65$  години) съответства на тази при по-младите възрастни участници (18-64 години).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Spikevax (оригинална) в една или повече подгрупи на педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

### Обща токсичност

Проведени са проучвания за обща токсичност при плъхове (на които са приложени интрамускулно до 4 дози, надвишаващи дозата при хора, веднъж на всеки 2 седмици). Наблюдавани са преходни и обратими оток и еритем на мястото на инжектиране, както и преходни и обратими промени в лабораторните показатели (включително повишаване на еозинофилите, активираното парциално тромбoplastиново време и фибриногена). Резултатите предполагат, че потенциалът за токсичност при хора е нисък.

### Генотоксичност/канцерогенност

Проведени са *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност с новия липиден компонент SM-102 на ваксината. Резултатите предполагат, че потенциалът за генотоксичност при хора е много нисък. Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

## Репродуктивна токсичност

В едно проучване за токсичност на развитието 0,2 ml от ваксина със състав, съдържащ същото количество иРНК (100 микрограма) и други съставки, включени в единична доза на Spikevax (оригинална) за хора, е приложена на женски плъхове интрамускулно в 4 случая: 28 и 14 дни преди чифтосване и на гестационен Ден 1 и 13. Антитяло-отговори срещу SARS-CoV-2 се наблюдават при женските плъхове отпреди чифтосването до края на проучването на 21-вия лактационен ден, както и при фетусите и поколението. В проучването няма свързани с ваксината нежелани ефекти върху фертилитета при женските, бременността, ембриофеталното развитие, развитието на поколението или постнаталното развитие. Липсват данни дали ваксината Spikevax (оригинална) преминава през плацентата или се екскретира в млякото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

SM-102 (хептадекан-9-ил 8-{{(2-хидроксиетил)[6-оксо-6-(ундецилокси)хексил]амино} октаноат)  
Холестерол  
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)  
1,2-димиристоил-гас-глицеро-3-метоксиполиетиленгликол-2000 (PEG2000-DMG)  
Трометамол  
Трометамолов хидрохлорид  
Оцетна киселина  
Натриев ацетат трихидрат  
Захароза  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или да се разрежда.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен многодозов флакон (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия)

9 месеца при -50°C до -15°C.

В рамките на периода от 9 месеца, след изваждане от фризера неотвореният флакон с ваксина може да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C, защитен от светлина, максимум за 30 дни. В рамките на този период, за транспортиране може да се използват до 12 часа при 2°C до 8°C (вж. точка 6.4).

Също е доказана химична и физична стабилност на неотворени флакони с ваксина в продължение на 12 месеца, когато се съхраняват при -50°C до -15°C, **при условие че щом като веднъж бъде размразен и оставен на съхранение при 2°C до 8°C, и е защитен от светлина, неотвореният флакон ще да се използва в рамките на не повече от 14 дни** (вместо 30 дни, както когато се съхранява при -50°C до -15°C за 9 месеца), без да се надвишава общото време за съхранение от 12 месеца.

Веднъж размразена, ваксината не трябва да се замразява повторно.

Неотворената ваксина може да се съхранява при 8°C до 25°C до 24 часа след изваждане от хладилник.

Пунктирани многодозови флакони (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия)

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в продължение на 19 часа след първоначалното пунктиране при 2°C до 25°C (в рамките на допустимия срок за употреба от съответно 30 или 14 дни съответно и включително 24 часа при 8°C до 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако ваксината не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Неотворен еднодозов флакон (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия)

9 месеца при -50°C до -15°C.

В рамките на периода от 9 месеца, след изваждане от фризера, еднодозовите флакони може да се съхраняват в хладилник при 2°C до 8°C, защитени от светлина за максимум 30 дни. В рамките на този период еднодозовите флакона може да се транспортират до 12 часа при 2°C до 8°C (вж. точка 6.4).

Също е доказана химична и физична стабилност за неотворени еднодозови флакони, когато се съхраняват в продължение на 12 месеца при -50°C до -15°C, **при условие че при условие че щом като веднъж бъде размразен и оставен на съхранение при 2°C до 8°C** и е защитен от светлина, **еднодозовият флакон ще се използва в рамките на не повече от 14 дни** (вместо 30 дни, когато се съхранява при -50°C до -15°C за 9 месеца), без да се надвишава общото време за съхранение от 12 месеца.

Веднъж размразена, ваксината не трябва да се замразява повторно.

Еднодозовите флакони може да се съхраняват при 8°C до 25°C до 24 часа след изваждане от хладилника.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка

9 месеца при -50°C до -15°C.

В рамките на периода от 9 месеца, след изваждане от фризера, предварително напълнените спринцовки може да се съхраняват в хладилник при 2°C до 8°C, защитени от светлина, за максимум 30 дни. (вж. точка 6.4).

Също е доказана химична и физична стабилност на неотворени предварително напълнени спринцовки в продължение на 12 месеца при -50°C до -15°C, **при условие че щом като веднъж бъде размразена и оставена на съхранение при 2°C до 8°C** и е защитена от светлина, **предварително -напълнената спринцовка ще се използва в рамките на не повече от 14 дни** (вместо 30 дни, когато се съхранява при -50°C до -15°C за 9 месеца), без да се надвишава общото време за съхранение от 12 месеца.

Веднъж размразена, ваксината не трябва да се замразява повторно.

Предварително напълнените спринцовки може да се съхраняват при 8°C до 25°C до 24 часа след изваждане от хладилника.

## 6.4 Специални условия на съхранение

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия (многодозови флакони)

Да се съхранява във фризер при  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

За условията на съхранение на многодозовия флакон след първоначално отваряне вижте точка 6.3.

#### *Транспортиране на размразени многодозови флакони в течно състояние при $2^{\circ}\text{C}$ до $8^{\circ}\text{C}$*

Ако транспортирането при  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-15^{\circ}\text{C}$  не е възможно, налични са данни, според които е възможно транспортирането на един или повече размразени флакони в течно състояние за период до 12 часа при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  (в рамките на допустимия срок за употреба от съответно 30 или 14 дни при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ ). Веднъж размразени и транспортирани в течно състояние при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , флаконите не трябва да се замразяват повторно, а да се съхраняват при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  до тяхното използване.

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия (еднодозови флакони)

Да се съхранява във фризер при  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Съхранявайте еднодозовия флакон в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след размразяване вижте точка 6.3.

#### *Транспортиране на еднодозови флакони в течно състояние при $2^{\circ}\text{C}$ до $8^{\circ}\text{C}$*

Ако транспортирането при  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-15^{\circ}\text{C}$  не е възможно, налични са данни, според които е възможно транспортирането на един или повече размразени еднодозови флакони в течно състояние при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  (в рамките на допустимия срок за употреба от съответно 30 или 14 дни при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ ). Веднъж размразени и транспортирани в течно състояние при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , еднодозовите флакони не трябва да се замразяват повторно, а да се съхраняват при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  до тяхното използване.

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка

Да се съхранява във фризер при  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след размразяване вижте точка 6.3.

#### *Транспортиране на размразени предварително напълнени спринцовки в течно състояние при $2^{\circ}\text{C}$ до $8^{\circ}\text{C}$*

Ако транспортирането при  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-15^{\circ}\text{C}$  не е възможно, налични са данни, според които е възможно транспортирането на една или повече размразени предварително напълнени спринцовки в течно състояние при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  (в рамките на 30-дневния или 14-дневния срок на годност съответно при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ ). Веднъж размразени и транспортирани в течно състояние при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , предварително напълнените спринцовки не трябва да се замразяват повторно, а да се съхраняват при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$  до тяхното използване.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия (многодозови флакони)

2,5 ml или 5 ml дисперсия в многодозов флакон (от стъкло тип 1 или еквивалентно стъкло, или цикличен олефинов полимер с вътрешно бариерно покритие) със запушалка (хлоробутилов каучук) и синьо отчупващо се капаче с обкатка (алуминиева обкатка).

Опаковка:

10 многодозови флакона. Всеки флакон съдържа 2,5 ml.

10 многодозови флакона. Всеки флакон съдържа 5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия (еднодозови флакони)

0,5 ml дисперсия в еднодозов флакон (от стъкло тип 1 или еквивалент на стъкло тип 1) със запушалка (хлоробутилов каучук) и синьо отчупващо се капаче с обкатка (алуминиева обкатка).

Опаковка: 10 еднодозови флакона. Всеки флакон съдържа 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка

0,5 ml дисперсия в предварително напълнена спринцовка (от полимер) с глава на буталото (бромобутилов каучук с покритие) и предпазно капаче (бромобутилов каучук, без игла).

Всяка опаковка съдържа 5 прозрачни блистера, всеки от които съдържа по 2 предварително напълнени спринцовки.

Опаковка: 10 предварително напълнени спринцовки. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ваксината трябва да се приготвя и поставя от обучени медицински специалисти при спазване на асептични техники, за да се гарантира стерилност на дисперсията.

Флаконите и предварително напълнените спринцовки да се съхраняват във фризер при -50°C до -15°C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия (многодозови флакони)

Ваксината е готова за употреба след размразяване.

Да не се разклаща или разрежда. Завъртете леко флакона след размразяване и преди всяко изтегляне.

Уверете се, че флаконът има синьо отчупващо се капаче и наименованието на продукта е Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ако флаконът е със синьо отчупващо се капаче и наименованието на продукта е Spikevax 0,1 mg/ml или Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-



5, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за формулировката.

Препоръчително е да пробождайте запушалката на различно място всеки път. Не пробождайте флакона повече от 20 пъти.

Във всеки многодозов флакон се съдържа излишък, за да може да се гарантира доставянето на 5 или 10 дози по 0,5 ml, или 10 или 20 дози от 0,25 ml, в зависимост от вида на флакона.

Размразете всеки многодозов флакон преди употреба, като следвате указанията по-долу (Таблица 6). Когато флаконът е размразен в хладилник, оставете го на стайна температура за 15 минути преди приложение.

**Таблица 6. Указания за размразяване на многодозови флакони преди употреба**

Опаковка	Указания и продължителност на размразяване			
	Температура на размразяване (в хладилник)	Продължителност на размразяване	Температура на размразяване (при стайна температура)	Продължителност на размразяване
Многодозов флакон	2–8°C	2 часа и 30 минути†	15°C–25°C	1 час

**Указания след размразяване**

**Непунктиран флакон**

**30 ДНИ** – Максимално време в хладилник в резултат на 3-месечен срок на годност от 2° до 8°C

**24 ЧАСА** – На стайна или стайна температура от 15° до 25°C

**14 ДНИ** – Максимално време в хладилник в резултат на 15-месечен срок на годност от 2° до 8°C

**24 ЧАСА** – На стайна или стайна температура от 15° до 25°C



**След изтегляне на първата доза**

**19 ЧАСА** – Максимално време в хладилник или стайна температура

Флаконът трябва да се съхранява при температура между 2° и 25°C. Датата и часът на изхвърляне да се записват на етикета на флакона.

Изхвърлете пунктирания флакон след 19 часа.



Изтегляйте всяка доза ваксина от флакона с помощта на нова стерилна игла и спринцовка за всяка инжекция, за да предотвратите предаването на инфекциозни агенти от едно лице на друго. Дозата в спринцовката трябва да се използва незабавно.

След като флаконът се пунктира за изтегляне на първата доза, ваксината трябва да се използва незабавно и да се изхвърли след 19 часа.

Всяка неизползвана ваксина или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

**НИКОГА не замразявайте повторно размразената ваксина**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия (еднодозови флакони)

Ваксината се доставя готова за употреба след размразяване.

Да не се разклаща или разрежда. Завъртете леко флакона след размразяване и преди изтегляне.

Уверете се, че флаконът има синьо отчупващо се капаче и наименованието на продукта е Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ако флаконът е със синьо отчупващо се капаче и наименованието на продукта е Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за формулировката.

Размразете всеки еднодозов флакон преди употреба, като следвате указанията по-долу. Всеки еднодозов флакон или картонената опаковка, съдържаща 10 флакона може да се размразяват или в хладилник, или на стайна температура (Таблица 7).

**Таблица 7. Указания за размразяване за еднодозови флакони и картонени опаковки преди употреба**

Опаковка	Указания за размразяване и продължителност			
	Температура на размразяване (в хладилник)	Продължителност на размразяване	Температура на размразяване (при стайна температура)	Продължителност на размразяване
Еднодозов флакон	2°C до 8°C	45 минути	15°C до 25°C	15 минути
Картонена опаковка	2°C до 8°C	1 час, 45 минути	15°C до 25°C	45 минути

Ако флаконите се размразяват при 2°C до 8°C, оставете всеки флакон на стайна температура (15°C до 25°C) за приблизително 15 минути преди приложение.

### Приложение

Ваксината трябва да се прилага интрамускулно. Предпочитаното място е делтоидният мускул на горната част на ръката. Не прилагайте тази ваксина интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

### *Многодозови флакони*

### Прилагане

Завъртайте леко флакона след размразяване и преди всяко изтегляне  
Ваксината е готова за приложение след размразяване. **Не разклащайте и не разреждайте.**

**Преди инжектиране проверявайте всяка доза, за да:**

- потвърдите, че течността е **бяла до почти бяла**, както във флакона, така и в спринцовката
- се уверите в **обема** на спринцовката

Ваксината може да съдържа белки или полупрозрачни частици, свързани с продукта.

Ако дозата е неточна или има промяна в цвета и други видими частици, не прилагайте ваксината.



### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 микрограма/25 микрограма инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка

Да не се разклаща или разрежда съдържанието на предварително напълнената спринцовка.

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба. Ваксината се доставя готова за употреба след размразяване.

С всяка предварително напълнена спринцовка може да се приложи една (1) доза от 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 се доставя в еднодозова, предварително напълнена спринцовка (без игла), съдържаща 0,5 ml (25 микрограма елазомеран и 25 микрограма имелазомеран) иРНК и трябва да се размрази преди приложение.

Преди употреба размразете всяка предварително напълнена спринцовка, следвайки указанията по-долу. Спринцовките може да се размразяват в блистерите (всеки блистер, съдържащ 2 предварително напълнени спринцовки) или в самата картонена опаковка, в хладилник или на стайна температура (Таблица 8). Когато спринцовката се размрази в хладилник, оставете я на стайна температура за 15 минути преди приложение.

**Таблица 8. Инструкции за размразяване за Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 предварително напълнени спринцовки и картонени опаковки преди употреба**

Опаковка	Инструкции за размразяване и продължителност			
	Температура на размразяване (в хладилник) (°C)	Продължителност на размразяване (минути)	Температура на размразяване (при стайна температура) (°C)	Продължителност на размразяване (минути)
Предварително напълнена спринцовка в блистер	2–8	55	15–25	45
Картонена опаковка	2–8	155	15–25	140

Уверете се, че името на продукта на предварително напълнената спринцовка е Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 . Ако името на продукта е Spikevax 50 микрограма или Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.

#### *Инструкции за работа с предварително напълнените спринцовки Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1*

- Оставете всяка предварително напълнена спринцовка на стайна температура (15°C до 25°C) за 15 минути преди приложение.
- Да не се разклаща.
- Преди приложение предварително напълнената спринцовка трябва да се огледа за наличие на видими частици и промяна в цвета.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е бяла до почти бяла дисперсия. Може да съдържа бели или полупрозрачни частици, свързани с продукта. Не прилагайте, ако ваксината е с променен цвят или съдържа други видими частици.
- Иглите не са включени в картонените опаковки на предварително напълнените спринцовки.
- Използвайте стерилна игла с подходящ размер за интрамускулно инжектиране (21G или по-тънки игли).
- Отстранете капачката от спринцовката чрез завъртане в посока обратна на часовниковата стрелка.
- Поставете иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, докато се закрепите добре върху спринцовката.
- Махнете капачката на иглата, когато сте готови за приложение.

- Приложете цялата доза интрамускулно.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Испания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1507/004  
EU/1/20/1507/005  
EU/1/20/1507/007  
EU/1/20/1507/008

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 6 януари 2021 г.  
Дата на последно подновяване: 3 октомври 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.