

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll. Ez lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonságossági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció előretöltött fecskendőben

COVID-19 mRNS-vakcina (nukleozid-módosított)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1. táblázat. A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 minőségi és mennyiségi összetétele

Hatáserősség	Kiszerezés	Dózis(ok)	Összetétel adagonként
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció	Többdózisos 2,5 ml-es injekciós üveg (kék, lepattintható kupakkal)	5 adag, egyenként 0,5 ml	Egy adag (0,5 ml) 25 mikrogramm elazomeránt és 25 mikrogramm davezomeránt, egy COVID-19 mRNS--vakcinát tartalmaz (lipid nanorészecskékbe ágyazva).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció	Egydózisos 0,5 ml-es injekciós üveg (kék, lepattintható kupakkal)	1 adag 0,5 ml Kizárólag egyszeri használatra.	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció előretöltött fecskendőben	Előretöltött fecskendő	1 adag 0,5 ml Kizárólag egyszeri használatra.	

Az elazomerán egyszerű 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 (Original) virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról.

A davezomerán egy egyszerű, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval állítanak elő a megfelelő DNS-templátokból, és amely a SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) vírustüske (S) fehérjét kódolja. A SARS-CoV-2 Omicron BA.4 és BA.5 Omicron variáns vonalainak S-fehérjéi azonosak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.
Fehér vagy törtfehér diszperzió (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 12 éves és annál idősebb egyéneknél, akik már legalább egy COVID-19 elleni oltássorozatot kaptak (lásd a 4.2 és 5.1 pontokat).

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 egy adagja 0,5 ml intramuscularisan beadva.

Az utolsó COVID-19 oltás és a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 diszperziós injekció beadása között legalább 3 hónapnak kell eltelnie.

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kizárólag olyan személyek számára javallott, akik már legalább egy COVID-19 elleni oltásban részesültek.

A 12 éves és idősebb személyek első oltási sorozatára vonatkozó részleteket lásd a Spikevax 0,2 mg/ml diszperziós injekció Alkalmazási előírásában.

Gyermekek és serdülők

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség a ≥ 65 éves korú, idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuszkulárisan kell beadni. A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

A vakcina nem keverhető össze ugyanabban a fecskendőben más vakcinákkal vagy gyógyszerekkel.

Az oltás beadása előtt alkalmazandó óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések az alkalmazással kapcsolatban

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be az eredeti Spikevax (original) készítményt kapó egyének esetében. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek kell rendelkezésre állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. Az eredeti Spikevax (original) korábbi adagjára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható be a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vakcina további adagja.

Myocarditis és pericarditis

Az eredeti Spikevax (original) alkalmazását követően myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn.

Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második dózist követően az első dózishoz képest, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd a 4.8 pontot). A kockázati profil hasonlóan tűnik a második és a harmadik adag esetében.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az oltást követő myocarditis és pericarditis lefolyása nem különbözik a myocarditis, illetve a pericarditis szokásos lefolyásától.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő a tűszúrásra adott pszichogén válaszként. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását akut, magas lázzal járó betegség vagy akut fertőzés fennállásakor el kell halasztani. Enyhébb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell elhalasztani az oltást.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy trombocitopéniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

A kapilláriszívárgás-szindróma fellángolásai

Néhány esetben a kapilláriszivárgás-szindróma (CLS) fellángolásáról számoltak be az eredeti Spikevax (original) alkalmazása utáni első napokban. Az egészségügyi szakembereknek tisztában kell lenniük a CLS jeleivel és tüneteivel, hogy azonnal felismerjék és kezeljék a kórképet. Azoknál a személyeknél, akik kórtörténetében CLS szerepel, a vakcinációt megfelelő egészségügyi szakértő bevonásával meg kell tervezni.

Immunkompromittált személyek

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve azokat is, akik immunszuppresszáns kezelésben részesülnek. A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 hatása immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

Az oltás hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 készítménnyel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem biztosít védelmet minden beoltott személy számára.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,5 ml-es adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Azonban az eredeti Spikevax (original) készítménnyel a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a magzat elvesztésének kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis /foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd az 5.3 pontot). Mivel a termékek között kizárólag a tüskefehérje szekvenciájában van eltérés, és a reaktogenitásban nincs klinikailag jelentős különbség, ezért a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terhesség alatt.

Szoptatás

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatti alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredeti Spikevax (original) oltás után szoptató nők körében végzett megfigyelések adatai nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát a szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd az 5.3 pontot).

4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

Az eredeti Spikevax (original) biztonságosságát egy folyamatban lévő III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású klinikai vizsgálatban értékelték, amelyet az Amerikai Egyesült Államokban végeztek 30 351, 18 éves és idősebb résztvevővel, akik legalább egy adagot kaptak az eredeti Spikevax (original) vakcinából (n=15 185) vagy placebóból (n=15 166) (NCT04470427). A vakcináció időpontjában a résztvevők átlagos életkora 52 év volt (18-95 év); 22 831 résztvevő (75,2%) életkora 18 és 64 év között volt, 7 520 résztvevő (24,8%) 65 éves vagy idősebb volt.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (92,0%), a fáradtság (70,0%), a fejfájás (64,7%), az izomfájdalom (61,5%), ízületi fájdalom (46,4%), hidegrázás (45,4%), émelygés/hányás (23,0%), hónalji duzzanat/érzékenység (19,8%), láz (15,5%), az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (14,7%) és vörösség (10,0%) voltak. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökkent.

Összességében, néhány mellékhatás incidenciája magasabb volt a fiatalabb korcsoportokban: a hónalji duzzanat/érzékenység, a fáradtság, a fejfájás, az izomfájdalom, az ízületi fájdalom, a hidegrázás, a hányinger/hányás és a láz incidenciája magasabb volt a 18 és <65 év közötti életkorú felnőtteknél, mint a 65 évesek és idősebbek esetében. Mind a helyi, mind a szisztémás mellékhatásokat gyakrabban észlelték a 2. adag beadása után, mint az 1. adag beadása után.

12–17 éves serdülők

A Spikevax biztonságosságát serdülők körében egy folyamatban lévő, II/III. fázisú, többrészes, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású klinikai vizsgálatban értékelték, amelyet az Amerikai Egyesült Államokban végeztek. A vizsgálat első részébe 3726 résztvevőt (12–17 éveseket) vontak be, akik legalább egy adagot kaptak a Spikevax vakcinából (n=2486) vagy placebóból (n=1240) (NCT04649151). A demográfiai jellemzők hasonlóak voltak a Spikevax vakcinát, illetve a placebót kapott résztvevőkben.

A 12–17 éves serdülők körében leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (97%), fejfájás (78%), fáradtság (75%), izomfájdalom (54%), hidegrázás (49%), hónalji duzzanat/érzékenység (35%), ízületi fájdalom (35%), émelygés/hányás (29%), az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (28%), az injekció beadási helyén jelentkező erythema (26%) és láz (14%) voltak.

Ezt a vizsgálatot átminősítették nyílt elrendezésű, II/III. fázisú vizsgálatná, amelyben 1346, 12–17 éves résztvevő kapott emlékeztető Spikevax-dózist legalább 5 hónappal az elsődleges sorozat második adagját követően. A vizsgálat nyílt elrendezésű részében további mellékhatásokat nem azonosítottak.

6–11 éves gyermekek

Az eredeti Spikevax (original) gyermekekre vonatkozó biztonságossági adatait egy folyamatban lévő, II/III. fázisú, kétrészes, randomizált, a megfigyelő számára titkosított besorolású klinikai vizsgálatban gyűjtötték, amelyet az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában végeztek (NCT04796896). Az 1. rész a biztonságossági, dóziskiválasztási és immunogenitási vizsgálat nyílt elrendezésű szakasza, amelybe 380 résztvevőt (6–11 éveseket) vontak be, akik legalább 1 adag (0,25 ml) eredeti Spikevax (original) vakcinát kaptak. A 2. rész a biztonságosság értékelésére végzett placebokontrollos szakasz volt, amelybe 4016 résztvevőt (6–11 éveseket) vontak be, akik legalább egy adag (0,25 ml) eredeti Spikevax (original) vakcinát (n = 3012) vagy placebót (n = 1004) kaptak. Az 1. rész egyetlen résztvevője sem vett részt a 2. részben. Az eredeti Spikevax (original) vakcinát, illetve a placebót kapott résztvevők demográfiai jellemzői hasonlóak voltak.

A 6–11 éves résztvevők körében az alapimmunizációs sorozat beadása után (a 2. részben) leggyakrabban előfordult mellékhatások az alábbiak voltak: az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (98,4%), a fáradtság (73,1%), a fejfájás (62,1%), az izomfájdalom (35,3%), a hidegrázás (34,6%), a hányinger/hányás (29,3%), a hónalji duzzanat/érzékenység (27,0%), a láz (25,7%), az injekció beadási helyén jelentkező erythema (24,0%), az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (22,3%) és az ízületi fájdalom (21,3%).

A vizsgálati protokollt úgy módosították, hogy tartalmazzon egy nyílt elrendezésű, emlékeztető adag fázist, amelybe 1 294, 6 és 11 év közötti résztvevőt vontak be, akik legalább 6 hónappal az elsődleges sorozat második adagját követően kaptak emlékeztető adag Spikevax vakcinát. A vizsgálat nyílt elrendezésű részében további mellékhatásokat nem azonosítottak.

6 hónap – 5 éves gyermekek

Az Egyesült Államokban és Kanadában folyamatban lévő II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, megfigyelő számára titkosított besorolású vizsgálatot végeztek a Spikevax (eredeti) biztonságosságának, tolerálhatóságának, reaktogenitásának és hatásosságának értékelésére. A vizsgálatban 10 390, 6 hónap – 11 éves résztvevő vett részt, akik legalább egy adag Spikevax vakcinát (n=7798) vagy placebót (n=2 592) kaptak.

A vizsgálatba 3 korcsoportban vontak be gyermekeket: 6-tól 11 éves korig; 2-től 5 éves korig; és 6 hónaptól 23 hónapig. Ebben a gyermekgyógyászati vizsgálatban 6 388, 6 hónap – 5 éves résztvevő vett részt, akik legalább egy adag Spikevax vakcinát (eredeti) (n=4791) vagy placebót (n=1597) kaptak. A demográfiai jellemzők hasonlóak voltak a Spikevax vakcinát (eredeti) és a placebót kapó résztvevők között.

Ebben a klinikai vizsgálatban a 6–23 hónapos résztvevőknél az elsődleges sorozat beadását követően a mellékhatások a következők voltak: ingerlékenység/sírás (81,5%), fájdalom az injekció beadásának helyén (56,2%), álmoság (51,1%), étvágytalanság (45,7%), láz (21,8%), duzzanat az injekció beadásának helyén (18,4%), erythema az injekció beadásának helyén (17,9%) és hónalji duzzanat/érzékenység (12,2%).

A 24–36 hónapos résztvevőknél az elsődleges sorozat beadását követő mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (76,8%), ingerlékenység/sírás (71,0%), álmoság (49,7%), étvágytalanság (42,4%), láz (26,1%), erythema az injekció beadásának helyén (17,9%), duzzanat az injekció beadásának helyén (15,7%) és hónalji duzzanat/érzékenység (11,5%).

A 37 hónap – 5 éves résztvevőknél az elsődleges sorozat beadását követően a mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (83,8%), fáradtság (61,9%), fejfájás (22,9%), izomfájdalom (22,1%), láz (20,9%), hidegrázás (16,8%), hányinger/hányás (15,2%), hónalji duzzanat/érzékenység (14,3%), ízületi fájdalom (12,8%), erythema az injekció beadásának helyén (9,5%) és duzzanat az injekció beadásának helyén (8,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban bemutatott biztonságossági profil több placebokontrollos klinikai vizsgálatban részt vevő:

- 30 351, ≥ 18 éves felnőtt
- 3726, 12–17 éves serdülő
- 4002, 6–11 éves gyermek
- 6388, 6 hónap – 5 éves gyermek
- valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok adatainak a felhasználásával készült.

A jelentett mellékhatások felsorolása a következő egyezményes gyakoriság szerint történik:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva (2. táblázat).

2. táblázat: Mellékhatások az eredeti Spiveax (original) klinikai vizsgálataiban és az engedélyezés utáni tapasztalatok alapján, 6 hónapos és annál idősebb személyek esetében

MedDRA szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Lymphadenopathia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Anafilaxia Túlérzékenységi reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási zavarok	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy†
Pszichiátriai betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Ingerlékenység/sírás†
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás Álmosság†
	Nem gyakori	Szédülés
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás‡ Hypaesthesia Paraesthesia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis Pericarditis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés/hányás
	Gyakori	Hasmenés
	Nem gyakori	Hasi fájdalom§

A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés
	Nem gyakori	Csalánkiütés¶
	Nem ismert	Erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Izomfájdalom Ízületi fájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés#
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén Fáradtság Hidegrázás Láz Duzzanat a beadás helyén Erythema a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén Csalánkiütés a beadás helyén Kiütés a beadás helyén Késleltetett reakció a beadás helyén♣
	Nem gyakori	Viszketés a beadás helyén
	Ritka	Arcduzzanat♥
	Nem ismert	A beoltott végtag kiterjedt duzzanata

*Lymphadenopathia: hónalji lymphadenopathia az injekció beadási helyének megfelelő oldalon. Egyes esetekben egyéb nyirokcsomók (pl. cervicalis, supraclavicularis) is érintettek voltak.

† Megfigyelték a gyermekpopulációban (6 hónapos és 5 éves kor között).

‡ A biztonságossági utánkövetési időszakban 3 résztvevő esetében számoltak be akut perifériás ardeidegbénulásról az eredeti Spikevax (original) csoportban és 1 résztvevőnél a placebocsoportban. A mellékhatás az oltóanyagot kapó csoportban a 2. dózist követő 22., 28. és 32. napon jelentkezett.

§ A gyermekpopulációban (6-11 évesek) hasi fájdalmat figyeltek meg: 0,2%-nál az eredeti Spikevax (original) csoportban és 0%-nál a placebocsoportban.

¶ A csalánkiütés vagy akut (az oltást követő néhány napon belül), vagy késleltetett (az oltást követő körülbelül két hétig tartó időszakban) módon jelentkezett.

A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

♣ A jelentkezésig tartó idő medián értéke 9 nap volt az első, illetve 11 nap a második injekciót követően. A medián időtartam 4 nap volt az első, illetve 4 a második injekciót követően.

♥ Az arcduzzanat két olyan beoltott személynél fordult elő súlyos mellékhatásként, akik korábban dermális töltőanyag injekciót kaptak. A duzzanat jelentkezését a vakcináció napjához viszonyított 1. illetve 3. napon jelentették.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, eredeti Spikevax (original) készítményt kapó 343 alany reaktogenitása és biztonságossági profilja hasonló volt a kiinduláskor a SARS-CoV-2-re szeronegatív alanyokéhoz.

Felnőttek (emlékeztető adag)

Az eredeti Spikevax (original) emlékeztető adagjának biztonságosságát, reaktogenitását és immunogenitását egy folyamatban levő, II. fázisú, randomizált, a megfigyelő számára titkosított besorolású, placebokontrollos dózismegerősítő vizsgálatban értékelik 18 éves és idősebb személyek részvételével (NCT04405076). Ebben a vizsgálatban 198 résztvevő kapta meg az eredeti Spikevax (original) két dózisból álló alapimmunizációs sorozatát (egyenként 0,5 ml, 100 mikrogramm, 1 hónapos különbséggel beadva). A vizsgálat nyílt fázisában a résztvevők közül 167-en kaptak 1 emlékeztető dózist (0,25 ml, 50 mikrogramm) legalább 6 hónappal az alapimmunizációs sorozat második dózisének beadása után. Az emlékeztető dózis (0,25 ml, 50 mikrogramm) mellékhatásprofilja hasonló volt az alapimmunizációs sorozat második dózisa után leírtakhoz.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (emlékeztető adag)

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 emlékeztető oltás biztonságosságát, reaktogenitását és immunogenitását egy folyamatban lévő II/III. fázisú, nyílt vizsgálatban értékelték 18. életévüket

betöltött résztvevők körében (mRNA-1273-P205). A vizsgálatban 437 fő részesült a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogrammos emlékeztető oltásban és 377 fő kapott eredeti Spikevax (original) 50 mikrogrammos emlékeztető oltást.

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 reaktogenitási profilja azonos volt a második emlékeztető oltásként adott eredeti Spikevax (original) reaktogenitásával. A mellékhatások gyakorisága a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 immunizációt követően szintén azonos vagy kisebb volt, mint az eredeti Spikevax (original) (50 mikrogramm) első emlékeztető oltás, illetve az eredeti Spikevax (original) első sorozat (100 mikrogramm második adagja után. Új biztonsági jelzéseket nem azonosítottak.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis

A myocarditis az eredeti Spikevax (original) alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becstülték meg, hogy mekkora a többletkockázat az eredeti Spikevax (original) második dózisának beadását követően. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 1,316-dal (95%-os CI 1,299–1,333) több myocarditis-eset fordult elő a 12–29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban 28 nappal a második dózis beadása után 10 000 főre számítva 1,88-dal (95%-os CI 0,956–2,804) több myocarditis eset fordult elő a 16–24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9. Túladagolás

Túladagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vakcina, egyéb virális vakcinák, ATC-kód: J07BX03

Hatásmechanizmus

A Spikevax (elazomerán) és a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elazomerán/imelazomerán) lipid nanorészecskébe ágyazott mRNS-t tartalmaz. Az mRNS a SARS-CoV-2 teljes hosszúságú tüskefehérjéjét kódolja, melyet úgy módosítottak, hogy a repetitív heptad régió 1. doménjében található 2 aminosavat kicseréltek prolinra (S-2P), aminek következtében prefúziós állapotban rögzül a tüskefehérje konformációja. Az intramuscularis injekciót követően az injekció beadásának helyén lévő sejtek és drenáló nyirokcsomók felveszik a lipid nanorészecskét, és hatékonyan juttatják be az

mRNS-szekvenciát a sejtekbe, hogy az transzlációval vírusfehérjévé íródjon át. A bejuttatott mRNS nem lép be a sejtmagba, nem lép kölcsönhatásba a genommal, nem replikálódik és csak átmenetileg expresszálódik, főleg dendritikus sejtek és szubkapszuláris szinusz makrofágok által. A SARS-CoV-2 expresszált, membránhoz kötött tüskefehérjéjét az immunsejtek ezt követően idegen antigénként ismerik fel. Az ennek során kiváltott T-sejt-válasz és B-sejt-válasz következtében neutralizáló antitestek termelődnek, amelyek hozzájárulhatnak a COVID-19 elleni védekezéshez. A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elazomerán/daveszomerán) kétértékű Original/Omicron BA.4-5-ben lévő nukleozid-modifikált mRNS-t lipidrészecskében formulálták, amelyek lehetővé teszik a nukleozid-modifikált mRNS gazdasejtekbe juttatását a SARS-CoV-2 S antigén kifejeződése érdekében. A vakcina immunválaszt vált ki az S antigénre, amely véd a COVID-19 ellen.

Klinikai hatásosság

Immunogenitás felnőtteknél – a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 emlékeztető oltás (0,5 ml, 25 mikrogramm/25 mikrogramm) után

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 emlékeztető oltás biztonságosságát, reaktogenitását és immunogenitását egy folyamatban lévő, II./III. fázisú, nyílt vizsgálatban értékelték 18. életévüket betöltött résztvevők körében (mRNA-1273-P205). A vizsgálatban 437 fő részesült a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogrammos emlékeztető oltásban, továbbá 377 fő kapott eredeti Spikevax (original) 50 mikrogrammos emlékeztető oltást.

A P205-ös vizsgálat G részében vizsgálták a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 biztonságosságát, reaktogenitását és immunogenitását második emlékeztető oltásként adva olyan felnőtteknek, akik már részesültek két adagos első sorozatú eredeti Spikevax (original) (100 mikrogramm) vakcinában, valamint egy eredeti Spikevax (original) emlékeztető oltásban (50 mikrogramm) a vizsgálatba való bevonást megelőzően legalább 3 hónappal. A P205-ös vizsgálat F részében a résztvevők második emlékeztető dózisként kaptak Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 mikrogramm/25 mikrogramm) vakcinát, és ez a G rész egy vizsgálaton belüli vizsgálatként, nem egyidejű komparátor csoportként szolgált a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 csoporthoz.

A vizsgálatban az elsődleges immunogenitási elemzést az elsődleges immunogenitási csoport bevonásával végezték el, amelybe azokat a résztvevőket vonták be, akik a kiinduláskor (az emlékeztető oltás előtt) nem mutatták a SARS-CoV-2 fertőzés tüneteit. Az elsődleges elemzésben az eredeti SARS-CoV-2 neutralizáló antitest becsült titerének mértani közepe és a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallum (CI) 6422,3 (5990,1; 6885,7), illetve 5286,6 (4887,1; 5718,9) volt 28 nappal a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, illetve az eredeti Spikevax (original) emlékeztető oltások után. A fenti mértani közepek a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 és az eredeti Spikevax (original) készítményekre adott válaszok arányát mutatják az eredeti SARS-CoV2 (D624G) törzssel szemben. A mértani átlag (97,5% CI) 1,22 (1,08; 1,37) volt, ami megfelelt a noninferioritás előre meghatározott kritériumának (a 97,5%-os CI alsó határa $\geq 0,67$).

A 29. napon az omikron BA.1 elleni neutralizáló antitestek titerének becsült mértani átlaga 2479,9 (2264,5; 2715,8) volt a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 és 1421,2 (1283,0; 1574,4) az eredeti Spikevax (original) emlékeztető csoportokban. A titer becsült mértani átlaga (97,5%-os CI mellett) 1,75 (1,49; 2,04) volt, ami megfelelt az előre meghatározott szuperioritási kritériumnak (a CI alsó határa >1).

Klinikai hatásosság felnőtteknél

A felnőtt résztvevőkkel lefolytatott vizsgálat randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású III. fázisú klinikai vizsgálat volt (NCT04470427), amelyből kizárták az immunkompromittáltakat, és azokat, akik az utóbbi 6 hónapban immunszuppresszív szereket kaptak, valamint azokat is, akik terhesek voltak, illetve akik ismertén SARS-CoV-2-fertőzésen estek át. A stabil HIV-betegségben szenvedő résztvevőket nem zárták ki. Az influenza elleni vakcinákat az eredeti Spikevax (original) bármely adagjának beadása előtt 14 nappal vagy az után 14 nappal lehetett beadni. Ahhoz, hogy megkapják vagy a placebót vagy az eredeti Spikevax (original) készítményt az alanyoknak vállalniuk kellett azt is, hogy a vizsgálat megkezdése előtti 3 hónapban nem kapnak vér-/plazmakészítményt vagy immunglobulinokat.

Összesen 30 351 oltottat követtek nyomon medián értéken 92 napig (tartomány: 1-122 nap) a COVID-19-betegség kialakulása szempontjából.

Az elsődleges hatásossági elemzési populáció (a protokoll szerinti halmaz [Per Protocol Set vagy PPS]) 28 207 vizsgálati alanyból állt, akik vagy eredeti Spikevax (original) készítményt (n=14 134) vagy placebót (n=14 073) kaptak, és akiknél a kiindulási SARS-CoV-2-státusz negatív volt. A PPS vizsgálati populáció 47,4%-a nő, 52,6%-a férfi, 79,5%-a fehér bőrű, 9,7%-a afroamerikai, 4,6%-a ázsiai volt, 6,2%-uk egyéb etnikai csoporthoz tartozott. A résztvevők 19,7%-a spanyolajkúként vagy latin-amerikaiaként volt azonosítható. Az alanyok medián életkora 53 év volt (tartomány: 18-94 év). A (29. napra beütemezett) második adag beadására egy -7 és +14 nap közötti adagolási időablak volt megengedve a PPS-be való bevonáshoz. A beoltott személyek 98%-a kapta meg a második dózist az első dózis után 25–35 nappal (amely megfelel a 28 napos intervallum körüli -3-tól +7 napig terjedő időablaknak.)

A COVID-19-hez köthető eseteket a reverz transzkriptáz polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) igazolták és a klinikai bírálóbizottság is megerősítette. A vakcina hatásosságával kapcsolatos információkat összesítve és kulcsfontosságú korcsoportok szerinti bontásban a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: A vakcina elsődleges hatásossági elemzése: megerősített COVID-19[#]-esetek, függetlenül a súlyosságtól, a 2. dózis alkalmazása után 14 nappal kezdve – protokoll szerinti halmaz

Életkori csoport (év)	Spikevax (original)			Placebo			% -os vakcinahatásosság (95%-os konfidenciaintervallum - CI)*
	Vizsgálati alanyok N	COVID-19-esetek n	A COVID-19 előfordulási aránya 1000 személy-évenként	Vizsgálati alanyok N	COVID-19-esetek n	A COVID-19 előfordulási aránya 1000 személyévenként	

Összes (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
18 – <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥65 – <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

COVID-19-eset: tünetekkel járó COVID-19-betegség, amelyhez pozitív RT-PCR-eredmény és legalább 2 szisztémás tünet vagy 1 légzési tünet szükséges. Az esetek a 2. dózis alkalmazása után 14 nappal kezdődnek.

*Vakcinahatásosság és 95%-os konfidenciaintervallum (CI) a rétegzett Cox-féle arányos kockázati modellből

** Multiplicitás esetén nem korrigált CI. Multiplicitás esetén korrigált statisztikai elemzéseket itt nem jelentett, kevesebb COVID-19-eseten alapuló időközi elemzésben végeztek.

Súlyos COVID-19-eseteket – a PPS-ben szereplő összes vizsgálati alany köréből – nem jelentettek a vakcinát kapó csoportban, szemben a placebo csoportban jelentett 30 súlyos esettel a 185-ből (16%). A súlyosan megbetegedett 30 résztvevőből 9-et ápoltak kórházban, közülük 2-t intenzív osztályon. A többi súlyos eset a súlyos betegségnek csak az oxigéntelítettségi (SpO₂) kritériumát teljesítette (≤ 93% szobalevegőn).

Az eredeti Spikevax (original) hatásossága a COVID-19-betegség megelőzésében, korábbi (kiinduláskor szerológiai vagy orr-garat tamponos mintavétellel meghatározott) SARS-CoV-2-fertőzéstől függetlenül, a 2. adag beadása után 14 nappal 93,6% volt (95%-os konfidenciaintervallum 88,6, 96,5%).

Ráadásul az elsődleges hatásossági végpont alcsoportelemzései hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak nemek, etnikai csoportok és a súlyos COVID-19 fokozott kockázatával társuló társbetegségben szenvedő résztvevők körében.

Immunogenitás felnőtteknél – emlékeztető adag (0,25 ml, 50 mikrogramm) után

A Spikevax emlékeztető adagjának biztonságosságát, reaktogenitását és immunogenitását egy folyamatban levő, II. fázisú, randomizált, a megfigyelő számára titkosított besorolású, placebo-kontrollos, dózismegerősítő vizsgálatban értékeli 18 éves és idősebb személyek részvételével (NCT04405076). Ebben a vizsgálatban 198 résztvevő két adagban (egyenként 0,5 ml, 100 mikrogramm, az oltások között 1 hónapos intervallummal) kapta meg a Spikevax alapimmunizációs sorozatát. A vizsgálat nyílt fázisában a résztvevők közül 149-en (protokoll szerinti halmaz) kaptak egy darab emlékeztető adagot (0,25 ml, 50 mikrogramm) legalább 6 hónappal az alapimmunizációs sorozat második dózisának beadása után. Az 1 adag emlékeztető oltásról (0,25 ml, 50 mikrogramm) kimutatták, hogy a semlegesítő antitestek mennyiségében az emlékeztető adag előtti szinthez képest az emlékeztető adag után 28 nappal beállt emelkedési arány mértani középértéke (geometric mean fold rise, GMFR) 12,99 volt (95%-os CI: 11,04, 15,29). A semlegesítő antitesteknek (az alapimmunizációs sorozat) 2. adag(ja) után 28 nappal mért GMFR-értéke az emlékeztető adag után 28 nappal mért értékhez képest 1,53 volt (95%-os CI: 1,32, 1,77).

Az egyéb engedélyezett COVID-19-vakcinával végzett alapimmunizáció után adott emlékeztető oltás immunogenitása felnőtteknél

A Spikevax-szal végzett heterológ emlékeztető oltás biztonságosságát és immunogenitását egy vizsgálók által kezdeményezett, 154 résztvevővel végzett vizsgálatban elemezték. A vektoralapú vagy RNS-alapú COVID-19-vakcinával végzett alapimmunizációs sorozat és a Spikevax-szal végzett emlékeztető oltás között eltelt minimális időtartam 12 hét volt (tartomány: 12–20,9 hét). Ebben a vizsgálatban az emlékeztető oltáshoz alkalmazott adag 100 mikrogramm volt. A pszeudovírus neutralizációs eljárással mért semlegesítő antitesttitereket a beadás előtti 1. napon, valamint az emlékeztető dózis utáni 15. és 29. napon értékelték. Az emlékeztető oltásra adott választ az alapimmunizációtól függetlenül kimutatták.

Csak rövid távú immunogenitási adatok állnak rendelkezésre; a hosszú távú védelem és az immunmemória jelenleg nem ismert.

Harmadik dózisként (emlékeztető oltás) alkalmazott hét COVID-19 vakcina biztonságossága és immunogenitása az Egyesült Királyságban

A COV-BOOST a COVID-19 elleni harmadik, emlékeztető oltás többközpontú, randomizált, II. fázisú, vizsgálok által kezdeményezett vizsgálata, amelyben egy alcsoportnál értékelték a részletes immunológiai jellemzőket. A résztvevők 30 éves vagy idősebb, jó fizikális állapotban lévő (enyhe vagy közepes, jól kontrollált társbetegségek megengedettek voltak) felnőttek voltak, akik két adag Pfizer-BioNTech vagy Oxford-AstraZeneca vakcinát kaptak (az első adagot 2020 decemberében, 2021 januárjában vagy 2021 februárjában), és akiknél a bevonás időpontjában legalább 84 nap telt el a második dózis beadása után. A Spikevax az alapimmunizációs sorozattól függetlenül felerősítette az antitest- és semlegesítőantitest-válaszokat, és jól tolerálható volt. Ebben a vizsgálatban az emlékeztető oltáshoz használt adag 100 mikrogramm volt. A pszeudovírus neutralizációs eljárással mért semlegesítőantitest-titeret az emlékeztető oltás után 28 nappal értékelték.

A B.1.617.2 (Delta) variáns elleni semlegesítőantitest-titeret az emlékeztető oltás előtt és után felnőtteknél

A B.1.617.2 (Delta) variáns elleni semlegesítő antitestek emlékeztető oltás előtti és az emlékeztető oltás után 29 nappal, pszeudovírus neutralizációs eljárással (*pseudovirus neutralisation assay*, PsVNA) végzett meghatározásának eredményei azt mutatták, hogy a Spikevax emlékeztető dózisének (0,25 ml, 50 mikrogramm) beadása felnőtteknél a Delta-variáns elleni neutralizáló antitestek titerének 17-szeres emelkedését idézte elő az emlékeztető oltás előtti szintekhez képest (GMFR = 17,28; 95%-os CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinikai hatásosság 12–17 éves serdülőknél

A serdülők körében folyamatban lévő, II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású klinikai vizsgálat (NCT04649151) a Spikevax vakcina biztonságosságát, reaktogenitását és hatásosságát értékeli 12–17 éves serdülők körében. Azok a résztvevők, akiknek kórelőzményében ismert SARS-CoV-2-fertőzés szerepelt, kizárásra kerültek a vizsgálatból. Összesen 3732 beteg került randomizálásra 2:1 arányban arra, hogy vagy 2 adag Spikevax vakcinát, vagy 2 adag sóoldatos placebót kapjanak, az oltások között 1 hónapos időintervallummal.

Egy másodlagos hatásossági elemzést is végeztek 3181 résztvevő adataiból, akik 2 adagot kaptak meg vagy a Spikevax vakcinából (n=2139), vagy placebóból (n=1042), és akiknek a kiindulási SARS-CoV-2-státusza negatív volt a protokoll szerinti halmazban. A Spikevax vakcinát, illetve a placebót kapott résztvevők között nem voltak jelentős különbségek a demográfiai jellemzők vagy már korábban is fennálló betegségek tekintetében.

COVID-19 a meghatározás szerint tüneteket mutató COVID-19-fertőzés volt, amelyet pozitív RT-PCR teszteredmény támasztott alá, és amelyben legalább 2 szisztémás vagy 1 légzőrendszeri tünet mutatkozott. Az eseteket a második adag alkalmazása után 14 nappal kezdődően értékelték.

A Spikevax-csoportban nem fordult elő tüneteket mutató COVID-19 eset, míg a placebocsoportban 4 tüneteket mutató eset fordult elő.

Immunogenitás 12–17 éves serdülőknél– az elsődleges Spikevax oltást követően

A serdülők vizsgálatában a 12–17 éves serdülők protokoll szerinti immunogenitási alcsoportjában (n=340), illetve a felnőtt vizsgálatban a 18–25 éves felnőttek protokoll szerinti immunogenitási alcsoportjában (n=296) végeztek egy, a SARS-CoV-2-t 50%-ban semlegesítő titeret és a szeroválaszarányokat a 2. adag után 28 nappal értékelő noninferioritási elemzést. Az alanyoknál a kiinduláskor nem állt fenn immunológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre. A semlegesítő antitest-titeret geometriai átlagaránya (GMR) a 12–17 éves serdülőknél a 18–25 éves felnőttekéhez képest 1,08 volt (95%-os CI: 0,94; 1,24). A szeroválaszaránybeli különbség 0,2% volt (95%-os CI: -1,8; 2,4). A noninferioritási kritériumok (95%-os CI alsó határa a GMR esetében > 0,67; 95%-os CI alsó határa a szeroválaszarányok különbségére > -10%) teljesültek.

Immunogenitás 12–17 éves serdülőknél – az eredeti Spikevax (original) emlékeztető adagot követően
A vizsgálat emlékeztető fázisának elsődleges immunogenitási célkitűzése az volt, hogy a 12–17 éves résztvevőknél az emlékeztető adag hatásosságára következtessenek azáltal, hogy összehasonlítják az emlékeztető adagot követő immunválaszt (29. nap) az elsődleges sorozat 2. adagját követően (57. nap) a felnőtt vizsgálatban részt vevő fiatal felnőttek (18–25 évesek) immunválaszával.

Az 50 mikrogrammos Spikevax emlékeztető adag hatásosságára akkor lehet következtetni, ha az emlékeztető adagot követő immunválaszok (nAb geometriai antitest-átlagarány [GMC] és szeroválaszarány [SRR]) megfelelnek az előre meghatározott, nem rosszabb kritériumoknak (mind a GMC, mind az SRR tekintetében) a 100 mikrogrammos Spikevax elsődleges sorozat befejezését követően a fiatal felnőttek (18–25 évesek) egy részhalmaza körében a felnőtt hatásossági vizsgálatban mértekhez képest.

A vizsgálat nyílt elrendezésű fázisában a 12–17 éves résztvevők egyszeri emlékeztető adagot kaptak az elsődleges sorozat befejezése után (két adag 1 hónapos különbséggel) legalább 5 hónappal. Az elsődleges immunogenitás-elemzés populációjába a jelen vizsgálat 257, emlékeztető dózist kapott résztvevője és a fiatal felnőttek vizsgálatának 295 résztvevőjéből (≥ 18 és ≤ 25 év közötti korosztály) álló véletlenszerű alcsoport tartozott, akik korábban részesültek a Spikevax két, egymáshoz képest 1 hónap különbséggel beadott, két adagból álló elsődleges vakcinázási sorozatából. Az elemzési populációba bevont résztvevők egyik csoportjában sem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítéka a SARS-CoV-2 fertőzésnek az első elsődleges adagot, illetve az emlékeztető adagot megelőzően.

A serdülőkori emlékeztető adag 29. napi geometriai antitest-átlagarány (GMC) GMR-értéke a fiatal felnőttekhez képest: Az 57. napi GMR 5,1 (95%-os CI: 4,5; 5,8) volt, ami megfelelt a noninferioritási kritériumoknak (azaz a 95%-os CI alsó határa $>0,667$ ($1/1,5$); pontbecslés $\geq 0,8$); az SRR különbsége 0,7% (95%-os CI: -0,8; 2,4) volt, ami megfelelt a noninferioritási kritériumoknak (az SRR különbség alsó határa $>-10\%$).

A 257 résztvevőnél az nAb GMC értéke 400,4 (95%-os CI: 370,0; 433,4) volt az emlékeztető adagot megelőzően (emlékeztető adag - 1. nap); az emlékeztető adag utáni 29. napon a GMC 7172,0 (95%-os CI: 6610,4; 7781,4) volt. Az emlékeztető adagot követő 29. napi GMC körülbelül 18-szorosára nőtt az emlékeztető adagot megelőző GMC-értékhez képest, ami bizonyítja az emlékeztető adag hatékonyságát a serdülők esetében. Az SRR értéke 100 volt (95%-os CI: 98,6; 100,0).

Az elsődleges immunogenitási célkitűzés előre meghatározott sikerkritériumai teljesültek, így a felnőttek körében végzett vizsgálatból következtetni lehetett a vakcina hatásosságára. *Klinikai hatásosság 6–11 éves gyermekeknél*

A gyermekek körében végzett vizsgálat egy folyamatban lévő, II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású klinikai vizsgálat, amelyben az eredeti csoportban vakcina biztonságosságát, reaktogenitását és hatásosságát értékelik 6–11 éves gyermekeknél az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában (NCT04796896). Azokat a résztvevőket, akiknek kórelőzményében ismert SARS-CoV-2-fertőzés szerepelt, kizárták a vizsgálatból. Összesen 4011 résztvevőt randomizáltak 3:1 arányban vagy 2 dózis eredeti csoportban vakcina, vagy 2 dózis sóoldat (placebo) alkalmazására. A dózisokat 1 hónapos különbséggel adták be.

Másodlagos hatásossági elemzést végeztek az adatbázis 2021. november 10-ei lezárási dátumáig jelentkezett igazolt COVID-1-esetek értékelésére a protokoll szerinti halmazban 3497 résztvevő adataiból, akik 2 dózist (0,25 ml 0. és az 1. hónapban) kaptak meg vagy az eredeti csoportban vakcinából (n = 2644) vagy placebóból (n = 853), és akiknek a kiindulási SARS-CoV-2-státusza negatív volt. Az eredeti csoportban vakcinát, illetve a placebót kapott résztvevők között nem voltak jelentős különbségek a demográfiai jellemzők tekintetében.

COVID-19-esetnek meghatározás szerint a tünetekkel járó COVID-19-fertőzést tekintették, amelyet pozitív RT-PCR teszteredmény igazolt, és amelyben legalább 2 szisztémás vagy 1 légzőrendszeri tünet állt fenn. Az eseteket a második dózis alkalmazása után 14 nappal kezdődően értékelték.

Az eredeti Spikevax (original)-csoportban három COVID-19-eset (0,1%), a placebocsoportban pedig négy COVID-19-eset (0,5%) fordult elő.

Immunogenitás 6–11 éves gyermekeknél

Elvégezték a SARS-CoV-2 50%-os semlegesítő titerek és a 2. adag után 28 nappal észlelhető szerológiai válaszarány elemzését a gyermekgyógyászati vizsgálatban 6–11 éves gyermekek egy alcsoportjában (n = 319), valamint a felnőtt vizsgálatban 18–25 éves résztvevők körében (n=295). Az vizsgálati alanyoknál a kiinduláskor nem állt fenn immunológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre. A semlegesítő antitest-titerek geometriai átlagaránya (GMR) a 6–11 éves gyermekeknél a 18–25 éves felnőttekéhez képest 1,239 (95%-os CI: 1,072; 1,432) volt. A szerológiai válaszarányban a különbség 0,1% (95%-os CI: -1,9; 2,1) volt. A noninferioritási kritériumok (95%-os CI alsó határa a GMR esetében > 0,67; 95%-os CI alsó határa a szerológiai válaszarányok különbségére > -10%) teljesültek.

Immunogenitás 6–11 éves gyermekeknél – az eredeti Spikevax (original) emlékeztető adagot követően

A vizsgálat emlékeztető fázisának elsődleges immunogenitási célkitűzése az, hogy a 6–11 éves résztvevőknél az emlékeztető adag hatásosságára következtesse azáltal, hogy összehasonlítták az emlékeztető adagot követő immunválaszt (29. nap) az elsődleges sorozat 2. adagját követően (57. nap) az azonos vizsgálatban részt vevő fiatal felnőttek (18–25 évesek) immunválaszával, ahol 93%-os hatásosságot tapasztaltak. Az 25 mikrogrammos Spikevax emlékeztető adag hatásosságára akkor lehet következtetni, ha az emlékeztető adagot követő immunválaszok (semlegesítő antitest [nAb] geometriai antitest-átlagarány [GMC] és szeroválaszarány [SRR]) megfelelnek az előre meghatározott, nem rosszabb kritériumoknak (mind a GMC, mind az SRR tekintetében) a 100 mikrogrammos Spikevax elsődleges sorozat befejezését követően a fiatal felnőttek (18–25 évesek) egy részhalmaza körében a felnőtt hatásossági vizsgálatban mértekhez képest.

A vizsgálat nyílt elrendezésű fázisában a 6–11 éves résztvevők egyszeri emlékeztető adagot kaptak az elsődleges sorozat befejezése után (két adag 1 hónapos különbséggel) legalább 6 hónappal. Az elsődleges immunogenitás-elemzés populációjába 95, emlékeztető dózist kapott (6–11 éves) résztvevője és a fiatal felnőttek vizsgálatának 295 résztvevőjéből álló véletlenszerű alcsoport tartozott, akik korábban két adag Spikevax vakcinát kaptak (egymáshoz képest 1 hónap különbséggel). Az elemzési populációba bevont résztvevők egyik csoportjában sem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2 fertőzésnek az első elsődleges adagot, illetve az emlékeztető adagot megelőzően.

A 95 résztvevőnél az emlékeztető adag utáni 29. napon a GMC értéke 5847,5 (95%-os CI: 4999,6; 6839,1) volt. Az SRR értéke 100 volt (95%-os CI: 95,9; 100,0). Megvizsgálták a protokoll szerinti immunogenitást vizsgáló alcsoportban azon 6–11 éves gyermekek szérum nAb-szintjeit, akiknek a SARS-CoV-2-státusza negatív volt az emlékeztető oltás előtt, és összehasonlították a fiatal felnőttek (18–25 évesek) szérum nAb-szintjeivel. Az emlékeztető adagot követő 29. napi GMR GMC értéke a fiatal felnőttek 57. napi GMC értékkel összehasonlítva 4,2 (95%-os CI: 3,5; 5,0) volt, ami megfelelt a noninferioritási kritériumoknak (azaz a 95%-os CI alsó határa >0,667); az SRR különbsége 0,7% (95%-os CI: -3,5; 2,4) volt, ami megfelelt a noninferioritási kritériumoknak (az SRR különbség alsó határa >-10%).

Az elsődleges immunogenitási célkitűzés előre meghatározott sikerkritériumai teljesültek, így következtetni lehetett az emlékeztető adag vakcina hatásosságára. Az emlékeztető oltást követő 4 héten belül tapasztalható élénk reakció az elsődleges Spikevax sorozat által kiváltott robusztus védelmi mechanizmus bizonyítéka.

A B.1.617.2 (Delta) variáns elleni semlegesítő antitesttiter 6–11 éves gyermekeknél

A folyamatban lévő gyermekgyógyászati vizsgálatban az immunogenitási elemzésbe bevont protokoll szerinti halmazban (n = 134) a kiinduláskor és az 57. napon levett szérummintákat a B.1.617.2 (Delta) variánsra alapuló PsVNA eljárással vizsgálták. A 6–11 éves gyermekeknél a GMFR változása a kiindulási értékhez képest az 57. napig 81,77 (95%-os CI: 70,38; 95,00) volt a Delta-variáns esetében

(PsVNA eljárással meghatározva). Továbbá a gyermekek 99,3%-a megfelelt a szerológiai válasz definíciójának.

Klinikai hatékonyság 6 hónapos – 5 éves gyermekeknél

Egy folyamatban lévő II/III. fázisú vizsgálatot végeztek a Spikevax biztonságosságának, tolerálhatóságának, reaktogenitásának és hatásosságának értékelésére egészséges, 6 hónap – 11 éves gyermekeknél. A vizsgálatba 3 korcsoportban vontak be gyermekeket: 6 éves kortól 11 éves korig; 2 éves kortól 5 éves korig; és 6 hónapos kortól 23 hónapos korig.

A 2022. február 21-i adatlezárási időpontig felhalmozott, megerősített COVID-19 eseteket értékelő leíró hatékonysági elemzést végeztek 5476, 6 hónapos – 5 éves résztvevővel, akik két adag (0 és 1 hónapos korban) Spikevaxot (n=4 105) vagy placebót (n=1 371) kaptak, és negatív SARS-CoV-2 kiindulási státusszal rendelkeztek (a továbbiakban: a hatékonyságot vizsgáló per protokollkészlet). A Spikevaxot és a placebót kapó résztvevők között nem voltak említésre méltó különbségek a demográfiai adatok tekintetében.

A 2. dózist követő hatékonysági követés medián hossza 71 nap volt a 2–5 éves résztvevők esetében és 68 nap a 6–23 hónapos résztvevők esetében.

A vakcina hatékonyságát ebben a vizsgálatban abban az időszakban figyelték meg, amikor a B.1.1.529 (Omicron) változat volt a jelenlévő domináns változat.

A vakcina hatékonysága a 2. részben a 2. dózist követően 14 nappal vagy annál később bekövetkezett COVID-19-es esetekben a “COVID-19 P301-es esetdefiníció” (azaz a felnőttek hatékonyságát vizsgáló sarkalatos vizsgálatban alkalmazott definíció) alapján 36,8% (95%-os CI: 12,5, 54,0) volt a 2-5 éves gyermekek esetében és 50,6% (95%-os CI: 21,4, 68,6) a 6–23 hónapos gyermekek esetében.

Immunogenitás 6 hónap – 5 éves gyermekeknél

A 2–5 éves gyermekek esetében az 57. napi nAb-válaszok összehasonlítása ebben a 2. rész szerinti immunogenitási alcsoportban (n = 264; 25 mikrogramm) a fiatal felnőttek (n = 295; 100 mikrogramm) válaszaival 1,014-es GMR-t (95%-os CI: 0,881, 1,167) mutatott ki, ami megfelel a noninferioritási kritériumoknak (azaz a GMR 95%-os CI alsó határa $\geq 0,67$; pontbecslés $\geq 0,8$). A geometriai átlagarány (GMFR) a kiindulási értéktől az 57. napig 183,3 (95%-os CI: 164,03, 204,91) volt ezeknél a gyermekeknél. A gyermekek és a fiatal felnőttek közötti szeroválaszarány különbsége 0,4% (95%-os CI: 2,7%, 1,5%) volt, ami szintén megfelelt a noninferioritási sikerkritériumoknak (a szeroválasz-különbség 95%-os CI alsó határa $> 10\%$).

A 6 hónapos és 23 hónapos csecsemők és kisgyermekek esetében az 57. napi nAb-válaszok összehasonlítása ebben a 2. rész szerinti immunogenitási alcsoportban (n = 230; 25 mikrogramm) és a fiatal felnőttek (n = 295; 100 mikrogramm) válaszaival 1,280-as GMR-t mutatott (95%-os CI: 1,115, 1,470), ami megfelel a noninferioritási kritériumoknak (azaz a GMR 95%-os CI alsó határa $\geq 0,67$; pontbecslés $\geq 0,8$). A csecsemők/kisgyermekek és a fiatal felnőttek közötti SRR-arányok közötti különbség 0,7% (95%-os CI: -1,0%, 2,5%) volt, ami szintén megfelelt a noninferioritási sikerkritériumoknak (a szeroválaszarány-különbség 95%-os CI alsó határa $> 10\%$).

Ennek megfelelően az elsődleges immunogenitási célkitűzés előre meghatározott sikerkritériumai mindkét korcsoportban teljesültek, így a 25 mikrogramm hatékonyságára lehetett következtetni mind a 2-5 éves gyermekek, mind a 6 hónapos és 23 hónapos csecsemők és kisgyermekek esetében (4. és 5. táblázat).

4. táblázat. A geometriai átlagarány és a szeroválasz arányának összefoglalása – a 6–23 hónapos személyek összehasonlítása a 18–25 éves résztvevőkkel – protokoll szerinti immunogenitás

	6–23 hónapos n=230	18–25 éves n=291	6–23 hónap/18–25 év
--	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------

Vizsgálat	Idő	GMC (95%-os CI)*	GMC (95%-os CI)*	GMC- arány (95%-os CI) ^a	Elérte-e a noninferioritá st? (I/N) ^b
SARS-CoV-2 neutralizációs vizsgálat ^c	28 nappal a 2. dózis után	1780,7 (1 606,4, 1 973,8)	1390,8 (1 269,1, 1 524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	I
		Szeroválasz % (95%-os CI)^d	Szeroválasz % (95%-os CI)^d	A szeroválasz különbsége %-ban (95%-os CI)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometriai átlagarány

n = azon résztvevők száma, akiknél a kiindulási és az 57. napon nem hiányoztak adatok.

* A mennyiségi meghatározás alsó határa (LLOQ) alatti antitest-értékeket $0,5 \times$ LLOQ értékkel kell helyettesíteni. A mennyiségi meghatározás felső határánál (ULOQ) nagyobb értékek helyébe az ULOQ érték lép, ha a tényleges értékek nem állnak rendelkezésre.

^a A log-transzformált antitestszinteket kovarianciaanalízis (ANCOVA) modellel elemeztük, a csoportváltozót (6 hónap – 5 éves résztvevők és fiatal felnőttek) fix hatásként használva. Az így kapott LS-közepet, az LS-közep különbségét és a 95%-os CI-t a bemutatáshoz visszatranszformáltuk az eredeti skálára.

^b A noninferioritást akkor jelentjük ki, ha a geometriai arányra vonatkozó 2 oldalú 95%-os CI alsó határa nagyobb, mint 0,67, >0,8-as pontbecsléssel, és a szeroválasz-ráta különbségére vonatkozó 2 oldalú 95%-os CI alsó határa nagyobb, mint -10%, >-5%-os pontbecsléssel.

^c A végleges geometriai antitest-átlagarányokat (GMC) AU/mL-ben határozták meg SARS-CoV-2 mikrononeutralizációs teszttel.

^d A SARS-CoV-2 RVP neutralizáló ellenanyag-koncentrációra specifikus SARS-CoV-2 RVP vakcinázás miatti szeroválasz a protokollban úgy van meghatározva, mint az LLOQ alatti értékről a $4 \times$ LLOQ értékkel egyenlő vagy azt meghaladó értékre történő változás, vagy legalább 4-szeres emelkedés, ha a kiindulási érték egyenlő vagy az LLOQ érték felett van. A szeroválasz 95%-os CI-jét a Clopper–Pearson-módszerrel számítják ki.

^e A szeroválasz arányának 95%-os CI-jét a Miettinen–Nurminen (score) konfidenciahatárok segítségével számították ki.

5. táblázat. A geometriai átlagarány és a szeroválasz arányának összefoglalása - a 2-5 éves személyek és a 18-25 éves résztvevők összehasonlítása - protokoll szerinti immunogenitás

		2–5 év n=264	18–25 év n=291	2–5 év / 18–25 év	
Vizsgálat	Időp ont	GMC (95%-os CI)*	GMC (95%-os CI)*	GMC- arány (95%-os CI) ^a	Elérte-e a noninferioritá st? (I/N) ^b
SARS-CoV-2 neutralizációs vizsgálat ^c	28 nappal a 2. dózis után	1410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	I
		Szeroválasz % (95%-os CI)^d	Szeroválasz % (95%-os CI)^d	A szeroválasz különbség e%-ban (95%-os CI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = geometriai átlagarány

n = azon résztvevők száma, akiknél a kiindulási és az 57. napon nem hiányoztak adatok.

* A mennyiségi meghatározás alsó határa (LLOQ) alatti antitest-értékeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ értékkel kell helyettesíteni. A mennyiségi meghatározás felső határánál (ULOQ) nagyobb értékek helyébe az ULOQ érték lép, ha a tényleges értékek nem állnak rendelkezésre.

^a A log-transzformált antitestszinteket kovarianciaanalízis (ANCOVA) modellel elemeztük, a csoportváltozót (6 hónap – 5 éves résztvevők és fiatal felnőttek) fix hatásként használva. Az így kapott LS-közepet, az LS-közep különbségét és a 95%-os CI-t a bemutatáshoz visszatranszformáltuk az eredeti skálára.

^b A noninferioritást akkor jelentjük ki, ha a geometriai arányra vonatkozó 2 oldalú 95%-os CI alsó határa nagyobb, mint 0,67, >0,8-as pontbecsléssel, és a szeroválás-ráta különbségére vonatkozó 2 oldalú 95%-os CI alsó határa nagyobb, mint -10%, >-5%-os pontbecsléssel.

^c A végleges geometriai antitest-átlagarányokat (GMC) AU/mL-ben határozták meg SARS-CoV-2 mikroneutralizációs teszttel.

^d A SARS-CoV-2 RVP neutralizáló ellenanyag-koncentrációra specifikus SARS-CoV-2 RVP vakcinázás miatti szeroválás a protokollban úgy van meghatározva, mint az LLOQ alatti értékről a $4 \times \text{LLOQ}$ értékkel egyenlő vagy azt meghaladó értékre történő változás, vagy legalább 4-szeres emelkedés, ha a kiindulási érték egyenlő vagy az LLOQ érték felett van. A szeroválás 95%-os CI-jét a Clopper-Pearson-módszerrel számítják ki.

^e A szeroválás arányának 95%-os CI-jét a Miettinen-Nurminen (score) konfidencia-határok segítségével számították ki.

Idősek

Az eredeti Spikevax (original) készítményt legalább 6 hónapos egyéneknél értékelték, beleértve 3768 fő legalább 65 éves vizsgálati alanyt. Az eredeti Spikevax (original) hatásossága hasonló volt az idősebb (≥ 65 éves) és fiatalabb (18–64 éves) felnőttek körében.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az eredeti Spikevax (original) vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a COVID-19-betegség megelőzésére (lásd 4.2 pont: gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

Általános toxicitási vizsgálatokat patkányokkal végeztek (legfeljebb 4 adag, a humán adagot meghaladó dózisban 2 hetente egyszer, intramuscularis beadással). Az injekció beadási helyén átmeneti és reverzibilis ödémát és erythemát, valamint a laboratóriumi vizsgálatok során átmeneti és reverzibilis változásokat (többek között az eozinofilszám, az aktivált részleges tromboplasztinidő és fibrinogénszint növekedését) figyeltek meg. Az eredmények szerint a toxicitási potenciál alacsony az emberekre nézve.

Genotoxicitás/karcinogenitás

A vakcina új SM-102 lipid összetevőjével végeztek *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokat. Az eredmények szerint a genotoxicitási potenciál nagyon alacsony az emberekre nézve. Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

Fejlődésre kifejezett toxicitási vizsgálatban ugyanakkora mennyiségű mRNS-t (100 mikrogramm) és egyetlen humán adag eredeti Spikevax (original) egyéb összetevőit tartalmazó 0,2 ml vakcinát adtak be intramuscularisan nőtény patkányoknak négy alkalommal: 28 és 14 nappal párzás előtt és a gesztáció 1. és 13. napján. SARS-CoV-2 antitest-válaszok jelentkeztek az anyaállatoknál a párzás előtti időszaktól a vizsgálat végéig a laktáció 21. napján, valamint a magzatokban és az utódokban is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőtények termékenységre, vemhességére, az embriofoetális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére, illetve a postnatalis fejlődésre. Az eredeti Spikevax (original) vakcina esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentális átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

SM-102 (heptadekán-9-yl 8-{(2-hidroxiethyl)[6-oxo-6-(undeciloxy)hexil]amino} oktanoát) koleszterin
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
1,2-dimiriztoil-rac-glicero-3-metoxi-polietilén-glikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamol-hidroklorid
ecetsav
nátrium-acetát-trihidrát
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2. Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető vagy hígítható más gyógyszerekkel.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan többdózisú injekciós üveg (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció)

9 hónapig -50 °C és -15 °C között.

A 9 hónapos időszakon belül, a fagyasztóból való kivételt követően a vakcinát tartalmazó bontatlan injekciós üveg fénytől védve, hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között), legfeljebb 30 napig tárolható. Ezen időszakon belül legfeljebb 12 órán át szállítható 2 °C és 8 °C között (lásd a 6.4 pontot).

A vakcinát tartalmazó bontatlan injekciós üvegek -50 °C és -15 °C között tárolva 12 hónapon át is igazoltan megőrzik kémiai és fizikai stabilitásukat, **azzal a feltétellel, hogy felengedésük és 2 °C – 8 °C közötti**, fénytől védve történő **tárolásuk után a bontatlan injekciós üveg tartalmát 14 napon belül felhasználják** (a 9 hónapon keresztüli -50 °C és -15 °C közötti hőmérsékleten történő tárolásra vonatkozó 30 nap helyett), a 12 hónapos teljes tárolási időt meg nem haladva.

Kiolvasztás után a vakcinát tilos visszafagyasztani!

A bontatlan vakcina hűtőszekrényből való kivétele után legfeljebb 24 órán át tárolható 8 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten.

Felbontott (átszűrt) többdózisú injekciós üvegek (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció)

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása a gumidugó első átszúrását követően 2 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten 19 órán át igazolt (a 30, illetve 14 napos megengedett felhasználási időn belül 2 °C és 8 °C között, illetve ideértve 24 órán át 8 °C és 25 °C között). Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a vakcinát nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási körülmények biztosítása a felhasználó felelőssége.

Bontatlan egyadagos injekciós üvegek (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció)

9 hónapig –50 °C és –15 °C között.

A 9 hónapos időszakon belül, a fagyasztóból való kivételt követően a vakcinát tartalmazó bontatlan injekciós üveg fénytől védve, hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között), legfeljebb 30 napig tárolható. Ezen időszakon belül legfeljebb 12 órán át szállítható 2 °C és 8 °C között (lásd a 6.4 pontot).

A vakcinát tartalmazó bontatlan injekciós üvegek –50 °C és –15 °C között tárolva 12 hónapon át is igazoltan megőrzik kémiai és fizikai stabilitásukat, **azzal a feltétellel, hogy felengedésük és 2 °C – 8 °C közötti**, fénytől védve történő **tárolásuk után az egyadagos injekciós üveg tartalmát 14 napon belül felhasználják** (a 9 hónapon keresztüli –50 °C és –15 °C közötti hőmérsékleten történő tárolásra vonatkozó 30 nap helyett), a 12 hónapos teljes tárolási időt meg nem haladva.

Kiolvasztás után a vakcinát tilos visszafagyasztani!

A bontatlan vakcina hűtőszekrényből való kivétele után legfeljebb 24 órán át tárolható 8 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció előretöltött fecskendőben

9 hónapig –50 °C és –15 °C között.

A 9 hónapos időszakon belül, a fagyasztóból való kivételt követően az előretöltött fecskendő fénytől védve, hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között), legfeljebb 30 napig tárolható (lásd a 6.4 pontot).

A vakcinát tartalmazó bontatlan előretöltött fecskendők –50 °C és –15 °C között tárolva 12 hónapon át is igazoltan megőrzik kémiai és fizikai stabilitásukat, **azzal a feltétellel, hogy felengedésük és 2 °C – 8 °C közötti**, fénytől védve történő **tárolásuk után az előretöltött fecskendő tartalmát 14 napon belül felhasználják** (a 9 hónapon keresztüli –50 °C és –15 °C közötti hőmérsékleten történő tárolásra vonatkozó 30 nap helyett), a 12 hónapos teljes tárolási időt meg nem haladva.

Kiolvasztás után a vakcinát tilos visszafagyasztani!

Az előretöltött fecskendő hűtőszekrényből való kivétele után legfeljebb 24 órán át tárolható 8 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció (többdózisos injekciós üvegek)

Fagyasztva tárolandó –50 °C és –15 °C között.

A fénytől való védelem érdekében a külső dobozban tárolandó.

A kiolvasztás utáni tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

A többdózisos injekciós üveg első felbontás utáni tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

A kiolvasztott többdózisos injekciós üvegek szállítása folyékony állapotban 2 °C –8 °C-on

Amennyiben $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten a szállítás nem lehetséges, a rendelkezésre álló adatok alapján egy vagy több kiolvasztott injekciós üveg folyékony állapotban $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 12 órán át szállítható (a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolásra vonatkozó 30, illetve 14 napos felhasználhatósági időn belül). Kiolvasztást követően és $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, folyékony állapotban történő szállítás után az injekciós üvegeket tilos visszafagyasztani és felhasználásig $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kell tárolni.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció (egy dózisos injekciós üveg)

Fagyasztva tárolandó $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ között.

A fénytől való védelem érdekében a külső dobozban tárolandó.

A kiolvasztás és az első felbontás utáni tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

A kiolvasztott egy dózisos injekciós üvegek szállítása folyékony állapotban $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on

Amennyiben $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten a szállítás nem lehetséges, a rendelkezésre álló adatok alapján egy vagy több kiolvasztott injekciós üveg folyékony állapotban $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 12 órán át szállítható (a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolásra vonatkozó 30, illetve 14 napos felhasználhatósági időn belül). Kiolvasztást követően és $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, folyékony állapotban történő szállítás után az injekciós üvegeket tilos visszafagyasztani, és felhasználásig $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kell tárolni.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció előretöltött fecskendőben

Fagyasztva tárolandó $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ között.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a külső dobozban tárolandó.

A kiolvasztás utáni tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

A kiolvasztott előretöltött fecskendők szállítása folyékony állapotban $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on

Amennyiben $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten a szállítás nem lehetséges, a rendelkezésre álló adatok alapján egy vagy több kiolvasztott előretöltött fecskendő folyékony állapotban $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 12 órán át szállítható (a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolásra vonatkozó 30, illetve 14 napos felhasználhatósági időn belül). Kiolvasztást követően és $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, folyékony állapotban történő szállítás után az előretöltött fecskendőket tilos visszafagyasztani és felhasználásig $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kell tárolni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció (többadagos injekciós üvegek)

2,5 vagy 5 ml-es diszperzió több dózisos injekciós üvegben (1-es típusú vagy 1-es típusnak megfelelő üveg, vagy ciklikus olefin polimer belső védőbevonattal rendelkező üveg) (klórbutil gumi) dugóval és kék lepattintható, műanyag kupakkal ellátott és rollnizott alumínium lezárással.

A csomagolás tartalma:

10 darab több dózisos injekciós üveg. Minden injekciós üveg 2,5 ml-t tartalmaz.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció (egyadagos injekciós üvegek)

0,5 ml-es diszperzió egyadagos injekciós üvegben (1-es típusú vagy 1-es típusnak megfelelő üveg) (klórbutil gumi) dugóval és kék lepattintható, műanyag kupakkal ellátott és rollnizott alumínium lezárással.

Csomagolás tartalma: 10 db. egyadagos injekciós üveg. Minden egyes injekciós üveg 0,5 ml-t tartalmaz.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció előretöltött fecskendőben

0,5 ml-es diszperzió előretöltött fecskendőben (ciklikus olefinpolimer), dugóval (bevonatos bromobutilgumi) és kupakkal (bromobutilgumi, tű nélkül) ellátva.

Az előretöltött fecskendők átlátszó buboréksomagolásban vannak, az 5 buboréksomagolás mindegyike 2 előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A csomagolás tartalma:

10 darab előretöltött fecskendő. Minden előretöltött fecskendő 0,5 ml-t tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A vakcinát egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramm/50 mikrogramm)/ml diszperziós injekció (többadagos injekciós üveg)

A vakcina a felolvasztást követően használatra kész.

Ne rázza fel és ne hígítsa. Felolvasztás után és felszívás előtt óvatosan forgassa meg az injekciós üveget.

Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg kék lepattintható kupakkal rendelkezik-e, és a termék neve Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Ha az injekciós üvegen kék lepattintható kupak van, és a termék neve Spikevax 0,1 mg/ml vagy Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, akkor annak a terméknek az alkalmazási előírását olvassa el.

A dugót lehetőleg minden alkalommal más helyen szűrje át.

Minden többdózisú injekciós üveg túltöltést tartalmaz, annak biztosítása érdekében, hogy 5, egyenként 0,5 ml-es adag kerülhessen beadásra.

Alkalmazás előtt minden egyes többdózisú injekciós üveget az alábbi utasításoknak megfelelően olvasson fel (6. táblázat). Miután az injekciós üveg kiolvadt a hűtőszekrényben, beadás előtt hagyja 15 percig szobahőmérsékleten állni.

6. táblázat. Többdózisú injekciós üvegek használat előtti felolvasztására vonatkozó utasítások

Kiszerelem	Kiolvasztási utasítások és időtartam			
	Kiolvasztási hőmérséklet (hűtőszekrényben)	Kiolvasztás időtartama	Kiolvasztási hőmérséklet (szobahőmérsékleten)	Kiolvasztás időtartama
Többdózisú injekciós üveg	2 – 8 °C	2 és fél óra	15 – 25 °C	1 óra

Utasítások kiolvasztás után

Még át nem szűrt injekciós üveg

Maximális időtartamok

30
nap

Hűtőszekrény
a 9 hónapos felhasználási
időn belül
2 °C-8 °C

24
óra

Hűvös tárolás
szobahőmérsékletig
8 °C-25 °C

VAGY

14
nap

Hűtőszekrényben
a 12 hónapos felhasználási
időn belül
2 °C-8 °C

24
óra

Hűvös tárolás
szobahőmérsékletig
8 °C-25 °C

Az első dózis felszívása után

Maximális idő

19
óra

Hűtőszekrény vagy
szobahőmérséklet

Az injekciós üveget 2 °C és 25 °C között kell tárolni. Jegyezze fel a felhasználás dátumát és időpontját az injekciós üveg címkéjére.

19 óra elteltével semmisítse meg az átszűrt gumidugós injekciós üveget.

Minden egyes injekcióhoz új steril tűvel szívja fel mindegyik vakcinaadagot az injekciós üvegből, hogy megelőzze a fertőző ágensek átvitelét egyik személyről a másikra.
A fecskendőben lévő adagot azonnal fel kell használni.

Miután az injekciós üveget átlukasztották a kezdeti dózis felszívása érdekében, a vakcinát azonnal fel kell használni és 19 óra elteltével ki kell dobni.

Minden fel nem használt vakcinát vagy hulladékanyagot a helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

SOHA ne fagyassza újra a kiolvasztott vakcinát

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm diszperziós injekció (egyadagos injekciós üveg)

A vakcina felolvasztás után felhasználásra kész.

Ne rázza fel és ne hígítsa. Felolvasztás után és felszívás előtt óvatosan forgassa meg az injekciós üveget.

Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg kék lepattintható kupakkal rendelkezik-e, és a termék neve Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Ha az injekciós üvegen kék lepattintható kupak van, és a termék neve Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, akkor annak a terméknek az alkalmazási előírását olvassa el.

Alkalmazás előtt minden egyadagos injekciós üveget az alábbi utasításoknak megfelelően olvasson fel. Az egyadagos injekciós üvegeket magában vagy a 10 injekciós üveget tartalmazó dobozban, hűtőszekrényben vagy szobahőmérsékleten is fel lehet olvasztani (7. táblázat). Miután az injekciós üveg kiolvadt a hűtőszekrényben, beadás előtt hagyja 15 percig szobahőmérsékleten állni.

7. táblázat: Az egyadagos injekciós üvegek és doboz felolvasztására vonatkozó utasítások felhasználás előtt

Kiszerezés	Kiolvasztási utasítások és időtartam			
	Kiolvasztási hőmérséklet (hűtőszekrényben) (°C)	Kiolvasztás időtartama (perc)	Kiolvasztási hőmérséklet (szobahőmérsékleten) (°C)	Kiolvasztás időtartama (perc)
Egyadagos injekciós üveg	2 – 8	45	15 – 25	15
Doboz	2 – 8	105	15 – 25	45

Ha az injekciós üvegeket 2–8 °C-on olvasztja fel, az injekció beadása előtt minden injekciós üveget hagyjon körülbelül 15 percig szobahőmérsékleten (15–25 °C-on) állni.

Beadás

A vakcinát intramuszkulárisan kell beadni. Az előnyben részesített hely a felkar deltoid izma. Ezt a vakcinát nem szabad intravaszkulárisan, szubkután vagy intradermálisan beadni.

Többdózisos injekciós üvegek

Beadás

A kiolvasztás után és minden egyes felszívás előtt óvatosan forgassa meg az injekciós üveget.
A vakcina felolvasztás után használatra kész. **Ne rázza fel és ne hígítsa.**

Az injekció beadása előtt vizsgálja meg az egyes adagokat, hogy:

Ellenőrizze, hogy a folyadék **fehér-törzsfhér** színű-e, mind az injekciós üvegben, mind a fecskendőben

Ellenőrizze a fecskendőbe szívott adag mennyiségét

A vakcina fehér vagy áttetsző, termékkel kapcsolatos részecskéket tartalmazhat.

Ha az adagolás helytelen, vagy az elszíneződés és egyéb részecskék jelenléte áll fenn, ne adja be a vakcinát.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramm/25 mikrogramm injekciós diszperzió előretöltött fecskendőben

Az előretöltött fecskendő tartalmát ne rázza fel és ne hígítsa fel.

Minden egyes előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra alkalmas. A vakcina felolvasztás után azonnal felhasználásra kész.

Minden egyes előretöltött fecskendőből egy (1) 0,5 ml-es adag adható be.

A Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 egyszeri adagolású, előretöltött fecskendőben (tű nélkül) kerül forgalomba, amely 0,5 mL (25 mikrogram elazomerán és 25 mikrogram imelazomerán) mRNS-t tartalmaz, és beadás előtt fel kell olvasztani.

Alkalmazás előtt minden egyes előretöltött fecskendőt fel kell olvasztani az alábbi utasításoknak megfelelően. A fecskendőket a buboréksomagolásban (minden buboréksomagolás 2 db előretöltött fecskendőt tartalmaz) vagy magában a dobozban lehet felolvasztani, hűtőszekrényben vagy szobahőmérsékleten (8. táblázat).

8. táblázat: Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 előretöltött fecskendők és dobozok használat előtti felolvasztására vonatkozó utasítások

Kiszereelés	Kiolvasztási utasítások és időtartam			
	Kiolvasztási hőmérséklet (hűtőszekrényben) (°C)	Kiolvasztás időtartama (perc)	Kiolvasztási hőmérséklet (szobahőmérsékleten) (°C)	Kiolvasztás időtartama (perc)
Előretöltött fecskendő buboréksomagolásban	2 – 8	55	15 – 25	45
Doboz	2 – 8	155	15 – 25	140

Ellenőrizze, hogy az előretöltött fecskendő termékneve Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 legyen. Ha a termék neve Spikevax 50 mikrogramm vagy Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, kérjük, olvassa el az adott készítményre vonatkozó alkalmazási előírást.

Az előretöltött fecskendőkre vonatkozó kezelési utasítások

- Beadás előtt hagyja az egyes előretöltött fecskendőket 15 percig szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) állni.
- Ne rázza fel.
- Az előretöltött fecskendőt beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell részecskék és elszíneződések szempontjából.
- A Spikevax fehér vagy törtfehér diszperzió. Fehér vagy áttetsző, termékhez kapcsolódó részecskéket tartalmazhat. Ne adja be, ha a vakcina elszíneződött vagy egyéb részecskéket tartalmaz.
- Az előretöltött fecskendős doboz nem tartalmaz tűt.
- Használjon intramuszkuláris injekcióhoz megfelelő méretű steril tűt (21 G-s vagy vékonyabb tűt).
- Vegye le a tű kupakját, az óramutató járásával ellentétes irányba csavarva.
- Csatlakoztassa a tűt úgy, hogy az óramutató járásával megegyező irányban csavarja, amíg a tű biztonságosan illeszkedik a fecskendőre.
- Beadás előtt vegye le a tű kupakját.
- Adja be a teljes adagot intramuszkulárisan.

Ártalmatlanítás

A fel nem használt gyógyszerkészítményt vagy hulladékot a helyi előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1507/006
EU/1/20/1507/009
EU/1/20/1507/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 06.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. október 03.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

01/2023

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.