

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrógrömm/50 míkrógrömm)/ml stungulyf, ördreifa
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu
 COVID-19 mRNA bóluefni (með kirnibreytingum [nucleoside modified])

2. INNIHALDSLÝSING

Tafla 1. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 innihaldslýsing

Styrkur	Ílát	Skammtur	Samsetning skammts
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrógrömm/50 míkrógrömm)/ml stungulyf, ördreifa	Fjölskammta 2,5 ml hettuglas (blátt smellulok)	5 skammtar sem eru 0,5 ml hver eða 10 skammtar sem eru 0,25 ml hver	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 25 míkrógrömm af elasómeran og 25 míkrógrömm af imelasómeran, COVID-19 mRNA bóluefni (innfellt í fitunanóagnir).
	Fjölskammta 5 ml hettuglas (blátt smellulok)	10 skammtar sem eru 0,5 ml hver eða 20 skammtar sem eru 0,25 ml hver	Einn skammtur (0,25 ml) inniheldur 12,5 míkrógrömm af elasómeran og 12,5 míkrógrömm af imelasómeran, COVID-19 mRNA bóluefni (innfellt í fitunanóagnir).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa	0,5 ml stakskammta hettuglas (blátt smellulok)	Einn skammtur sem er 0,5 ml Eingöngu einnota.	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 25 míkrógrömm af elasómeran og 25 míkrógrömm af imelasómeran, COVID-19 mRNA bóluefni (innfellt í fitunanóagnir).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu	Áfyllt sprautu	Einn skammtur sem er 0,5 ml Einnota eingöngu.	COVID-19 mRNA bóluefni (innfellt í fitunanóagnir).

Elasomeran er einþátta mRNA (messenger RNA) með hettu á 5' endanum, sem myndað er með frumulausri *in vitro* umritun úr samsvarandi DNA-sniðmátum, sem kóðar fyrir stöðugt gaddaprótein (S), prótein SARS-CoV-2 veirunnar (af fyrstu gerð).

Imelasomeran er einþátta mRNA (messenger RNA) með hettu á 5' endanum, sem myndað er með frumulausri *in vitro* umritun úr samsvarandi DNA-sniðmátum, sem kóðar fyrir stöðugt gaddaprótein (S), prótein SARS-CoV-2 veirunnar (Omicron BA.1).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreifa

Hvít eða beinhvít ördreifa (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er ætlað til virkrar bólusetningar gegn COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 veirunnar hjá einstaklingum 6 ára og eldri sem hafa a.m.k. fengið grunnbólusetningu gegn COVID-19 (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Notkun bóluefnisins skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

12 ára og eldri

Skammtur Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er 0,5 ml gefinn í vöðva.

6 ára til 11 ára

Skammtur Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er 0,25 ml gefinn í vöðva.

Minnst 3 mánuðir eiga að vera á milli gjafar Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og síðasta skammts af COVID-19 bóluefni.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er eingöngu ætlað þeim sem hafa a.m.k. fengið grunnbólusetningu gegn COVID-19.

Nánari upplýsingar um grunnbólusetningu hjá 6 ára og eldri eru í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Spikevax 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifu.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá öldruðum einstaklingum sem eru ≥ 65 ára.

Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegasti stungustaðurinn er axlarvöðvi.

Lyfið má hvorki gefa í æð, undir húð né í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en bóluefnið er gefið eru gefnar upp í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þíðingu, meðhöndlun og förgun bóluefnisins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmi hjá einstaklingum sem hafa fengið Spikevax (af fyrstu gerð). Viðeigandi læknismeðferð og -eftirlit skal ávallt vera tiltækt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Mælt er með nánu eftirliti í a.m.k. 15 mínútur eftir gjöf bóluefnisins. Ekki skal gefa síðari skammta Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 þeim einstaklingum sem urðu fyrir bráðaofnæmi við fyrri skammt Spikevax (af fyrstu gerð).

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hættu er á hjartavöðvabólgu (myocarditis) og gollurshússbólgu (pericarditis) eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð).

Þessi veikindi geta komið í ljós innan nokkurra daga eftir bólusetningu og hafa aðallega komið fyrir innan 14 daga. Veikindin hafa oftast sést eftir annan skammtinn heldur en fyrsta skammtinn og oftast hjá yngri karlmönnum (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera svipuð fyrir annan og þriðja skammtinn.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að framvinda hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu sé ekki frábrugðin framvindu hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu almennt.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Bólusettum einstaklingum skal leiðbeint um að leita tafarlaust til læknis ef þeir fá (bráð og þrálát) einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu, svo sem brjóstverk, mæði eða hjartsláttarónot í kjölfar bólusetningar.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu fylgja viðeigandi leiðbeiningum og/eða ráðfæra sig við sérfræðilækna til að greina og meðhöndla þessa sjúkdóma.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, þ.m.t. æða- og skreyjuviðbragð (yfirlíð), oföndun og streitutengd viðbrögð geta komið fram við bólusetningu sem sálræn viðbrögð við nálastungu. Mikilvægt er að varúðarráðstafanir séu gerðar til að koma í veg fyrir meiðsli vegna yfirlíðs.

Samhliða veikindi

Bólusetningu skal fresta hjá einstaklingum með bráð alvarleg veikindi með hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og með aðrar inndælingar í vöðva, skal gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum sem eru á meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með blóðflagnafæð eða blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrásýki) þar sem blæðingar eða marblettir geta komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Háræðalekaheilkenni (capillary leak syndrome, CLS) sem blossar upp

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli háráðalekaheilkennis sem blossar upp fyrstu dagana eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð). Heilbrigðisstarfsmenn eiga að þekkja teikn og einkenni háráðalekaheilkennis til að geta tafarlaust greint og meðhöndlað ástandið. Hjá einstaklingum með sögu um háráðalekaheilkenni á að skipuleggja bólusetningu í samráði við viðeigandi sérfræðilækna.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun og öryggi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 s hefur ekki verið metið hjá ónæmisbældum einstaklingum, þar með talið þeim sem eru á ónæmisbælandi meðferð. Verkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 gæti verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Verkunartími

Sá tími sem bóluefnið ver bólusetta einstaklinga er óþekktur og er enn í mati með áframhaldandi klínískum rannsóknum.

Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Eins og með öll bóluefni er ekki víst að bólusetning með Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 muni verja alla sem fá bóluefnið.

Hjálprefni með þekkta verkun

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Samhliðagjöf Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og annarra bóluefna hefur ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi enn sem komið er um notkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 á meðgöngu.

Hins vegar hafa umtalsverðar upplýsingar úr áhorfsrannsóknum (observational data) frá þunguðum konum sem bólusettar voru með Spikevax (af fyrstu gerð) á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu ekki sýnt aukningu á óæskilegum útkomum meðgangna. Þrátt fyrir að upplýsingar um útkomur úr

meðgöngum eftir bólusetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu séu enn takmarkaðar, hefur ekki sést aukin hætta á fósturláti. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Þar sem munur á bóluefnum takmarkast við röð gaddapróteins og enginn klínískt marktækur munur er á viðbrögðum við bóluefninu má nota Spikevax bivalent Original/ Omicron BA. 1 á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi enn sem komið er um notkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 meðan á brjóstgjöf stendur.

Hins vegar er ekki búist við neinum áhrifum á nýbura/ungabörn á brjósti vegna þess að altæk útsetning bóluefnisins hjá konum með barn á brjósti er óveruleg. Upplýsingar úr áhorfsrannsóknum frá konum sem höfðu barn á brjósti eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð) hafa ekki sýnt fram á hættu á aukaverkunum hjá nýburum/ungabörnum á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega fá Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 geta samt sem áður haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Fullorðnir

Öryggi Spikevax (af fyrstu gerð) var metið í 3. stigs blindaðri (observer blind) slembirannsókn með lyfleysu sem fer fram í Bandaríkjunum á 30.351 þátttakanda 18 ára og eldri og er enn í gangi. Rannsóknarþýðið fékk a.m.k. einn skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=15.185) eða lyfleysu (n=15.166) (NCT04470427). Við bólusetningu var meðalaldur 52 ár (á bilinu 18-95 ár). 22.831 (75,2%) þátttakandi var 18-64 ára og 7.520 (24,8%) voru 65 ára og eldri.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru verkur á stungustað (92%), þreyta (70%), höfuðverkur (64,7%), vöðvaverkir (61,5%), liðverkir (46,4%), kuldaþrollur (45,4%), ógleði/uppköst (23%), bólga/eymsli í handarkrika (19,8%), hiti (15,5%), bólga á stungustað (14,7%) og roði (10%). Aukaverkanirnar voru í flestum tilfellum vægar eða í meðallagi og hurfu nokkrum dögum eftir bólusetningu. Tíðni viðbragða við bóluefninu (reactogenicity) var örlítið lægri hjá eldri þátttakendum.

Á heildina litið komu sumar aukaverkanir oftast fyrir hjá yngri aldurshópum: tíðni bólgu/eymsla í handarkrika, þreytu, höfuðverks, vöðvaverkja, liðverkja, kuldaþrolls, ógleði/uppkasta og hita var hærra hjá fullorðnum á aldrinum 18 til <65 ára en hjá einstaklingum 65 ára og eldri. Staðbundnar og altækar aukaverkanir voru oftast tilkynntar eftir skammt 2 en eftir skammt 1.

Unglingar 12 til 17 ára

Öryggisupplýsingum fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) hjá unglungum var safnað í 2./3. stigs, blindaðri (observer blind) slembirannsókn með lyfleysu í mörgum hlutum, sem er enn í gangi og fer fram í Bandaríkjunum. Fyrsti hluti rannsóknarinnar náði til 3.726 þátttakanda á aldrinum 12 til 17 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (n = 2.486) eða lyfleysu (n = 1.240) (NCT04649151). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð meðal þátttakanda sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeirra sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar hjá unglimum á aldrinum 12 til 17 ára voru verkir á stungustað (97%), höfuðverkur (78%), þreyta (75%), vöðvaverkir (54%), kuldahrollur (49%), bólga/eymsli í handarkrika (35%), liðverkir (35%), ógleði/uppköst (29%), bólga á stungustað (28%), roði á stungustað (26%) og hiti (14%).

Rannsókninni var síðan breytt í opna 2./3. stigs rannsókn þar sem 1.346 þátttakendur 12 til 17 ára fengu örvunarskammt af Spikevax a.m.k. 5 mánuðum eftir annan skammt grunnbólusetningarinnar. Engar viðbótaraukaverkanir komu fram í opna hluta rannsóknarinnar.

Börn 6 ára til 11 ára

Öryggisupplýsingum fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) hjá börnum var safnað í tvíþættri 2./3. stigs blindaðri slembirannsókn, sem er enn í gangi og fer fram í Bandaríkjunum og Kanada (NCT04796896). Hluti 1 er opinn áfangi rannsóknarinnar þar sem lagt er mat á öryggi, val á skömmtum og ónæmissvörun og tók til 380 þátttakenda á aldrinum 6 ára til 11 ára sem fengu a.m.k. 1 skammt (0,25 ml) af Spikevax (af fyrstu gerð). Hluti 2 er áfangi rannsóknarinnar þar sem gerður er samanburður við lyfleysu til að meta öryggi og tók til 4.016 þátttakenda á aldrinum 6 ára til 11 ára sem fengu a.m.k. einn skammt (0,25 ml) af Spikevax (af fyrstu gerð) (n = 3.012) eða lyfleysu (n = 1.004). Enginn þátttakandi í 1. hluta tók þátt í 2. hluta. Lýðfræðileg einkenni voru svipuð meðal þátttakenda sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeirra sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar hjá þátttakendum á aldrinum 6 ára til 11 ára eftir grunnbólusetninguna (í hluta 2) voru verkir á stungustað (98,4%), þreyta (73,1%), höfuðverkur (62,1%), vöðvaverkir (35,3%), kuldahrollur (34,6%), ógleði/uppköst (29,3%), bólga/eymsli í handarkrika (27,0%), hiti (25,7%), roði á stungustað (24,0%), bólga á stungustað (22,3%) og liðverkir (21,3%).

Rannsóknaráætluninni var breytt til þess að ná yfir opna fasann með örvunarskammtinum sem náði til 1.294 þátttakenda 6 ára til 11 ára sem fengu örvunarskammt af Spikevax a.m.k. 6 mánuðum eftir annan skammt grunnbólusetningarinnar. Engar viðbótaraukaverkanir komu fram í opna hluta rannsóknarinnar.

Börn 6 mánaða til 5 ára

Í yfirstandandi 2./3. stigs slembiraðaðri blindaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð er í Bandaríkjunum og Kanada var lagt mat á öryggi, þol, viðbrögð við bóluefninu, og virkni Spikevax (af fyrstu gerð). Í rannsókninni voru 10.390 þátttakendur 6 mánaða til 11 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (n=7.798) eða lyfleysu (n=2.592).

Í rannsókninni var börnum raðað í þrjá aldurshópa: 6 til 11 ára; 2 til 5 ára og 6 mánaða til 23 mánaða. Þessi rannsókn á börnum tók til 6.388 þátttakenda 6 mánaða til 5 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=4.791) eða lyfleysu (n=1.597). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð meðal þátttakenda sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeirra sem fengu lyfleysu.

Í þessari klínísku rannsókn voru aukaverkanirnar hjá þátttakendum 6 til 23 mánaða eftir grunnbólusetninguna pírtingur/grátur (81,5%), verkur á stungustað (56,2%), syfja (51,1%), lystarleysi (45,7%), hiti (21,8%), bólga á stungustað (18,4%), roði á stungustað (17,9%), og bólga/eymsli í handarkrika (12,2%).

Aukaverkanir hjá þátttakendum 24 til 36 mánaða eftir grunnbólusetninguna voru verkur á stungustað (76,8%), pírtingur/grátur (71,0%), syfja (49,7%), lystarleysi (42,4%), hiti (26,1%), roði á stungustað (17,9%), bólga á stungustað (15,7%) og bólga/eymsli í handarkrika (11,5%).

Aukaverkanir hjá þátttakendum 37 mánaða til 5 ára eftir grunnbólusetninguna voru verkur á stungustað (83,8%), þreyta (61,9%), höfuðverkur (22,9%), vöðvaverkur (22,1%), hiti (20,9%), kuldahrollur (16,8%), ógleði/uppköst (15,2%), bólga/eymsli í handarkrika (14,3%), liðverkur (12,8%), roði á stungustað (9,5%) og bólga á stungustað (8,2%).

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi upplýsingar um öryggi eru byggðar á gögnum úr nokkrum klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu:

- 30.351 fullorðinn einstaklingur ≥ 18 ára
- 3.726 unglingar á aldrinum 12 til 17 ára
- 4.002 börn á aldrinum 6 til 11 ára
- 6.388 börn á aldrinum 6 mánaða til 5 ára
- og reynsla eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir sem greint var frá eru skráðar í eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst (tafla 2).

Tafla 2: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á Spikevax (af fyrstu gerð) og reynslu eftir markaðssetningu hjá börnum og einstaklingum 6 mánaða og eldri

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Eitlastækkun*
Ónæmiskerfi	Ekki vitað	Bráðaofnæmi Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst†
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Pirringur/grátur†
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur Syfja†
	Sjaldgæfar	Sundl
	Mjög sjaldgæfar	Bráð úttaugalömun í andliti‡ Minnkað snertinæmi Náladofi
Hjarta	Koma örsjaldan fyrir	Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði/uppköst
	Algengar	Niðurgangur
	Sjaldgæfar	Kviðverkir§
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
	Sjaldgæfar	Ofsakláði¶
	Tíðni ekki þekkt	Regnbogaroði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir Liðverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðni ekki þekkt	Miklar tíðablæðingar#
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Verkur á stungustað Þreyta Kuldahrollur Hiti Bólga á stungustað

	Roði á stungustað
Algengar	Ofsakláði á stungustað Útbrot á stungustað Síðkomin viðbrögð á stungustað♣
Sjaldgæfar	Kláði á stungustað
Mjög sjaldgæfar	Andlitsbólga♥
Tíðni ekki þekkt	Mikil bólga í bólusetnum útlím

*Eitlastækkun kom fyrir í handarkrika þeim megin sem stungustaður var á. Í sumum tilfellum náði þetta til annarra eitla (t.d. eitla í hálsi, eitla ofan við viðbein).

† Kom fram hjá börnum (6 mánaða til 5 ára).

‡ Meðan á eftirfylgni með tilliti til öryggis stóð var tilkynnt um bráða úttaugalömun í andliti (eða lömun) hjá þremur þátttakendum í Spikevax (af fyrstu gerð) hópnum og einum þátttakanda í lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk bóluefnið komu tilföllin upp 22, 28 og 32 dögum eftir skammt 2.

§ Kviðverkir komu fram hjá börnum (6 til 11 ára): 0,2% í Spikevax (af fyrstu gerð) hópnum og 0% í lyfleysuhópnum.

¶ Ofsakláði hefur komið fram annaðhvort mjög skyndilega (innan nokkurra daga frá bólusetningu) eða síðkomin (allt að u.þ.b. tveimur vikum eftir bólusetningu).

#Flest tilvik virtust ekki vera alvarleg og voru skammvinn.

♣ Miðgildi tímans fram að tilkomu tilfella var 9 dagar eftir fyrri inndælinguna og 11 dagar eftir seinni inndælinguna. Miðgildi tímalengdar var 4 dagar eftir fyrri inndælinguna og 4 dagar eftir seinni inndælinguna.

♥ Tilkynnt var um tvö alvarleg tilfelli bólgu í andliti hjá bólusetnum einstaklingum sem höfðu sögu um inndælingu húðfyllingarefna. Tilkoma bólgu var tilkynnt á 1. og 3. degi miðað við bólusetningardag.

Viðbrögð við bóluefninu og öryggisnið hjá 343 einstaklingum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og höfðu greinst sermijákvæðir fyrir SARS-CoV-2 í upphafi rannsóknarinnar voru svipuð og hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir fyrir SARS-CoV-2 í upphafi.

Fullorðnir (örvunarskammtur)

Öryggi, viðbrögð við bóluefninu og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax (af fyrstu gerð) er metið í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri rannsókn með lyfleysu sem er enn í gangi til að ákvarða skammta hjá þátttakendum 18 ára og eldri (NCT04405076). Í rannsókninni fengu 198 þátttakendur tvo skammta (0,5 ml, 100 míkrogrömm með eins mánaðar millibili) af Spikevax (af fyrstu gerð) grunnbólusetningu. Í opnum hluta þessarar rannsóknar, fengu 167 þessara þátttakenda stakan örvunarskammt (0,25 ml, 50 míkrogrömm) a.m.k. 6 mánuðum eftir seinni skammt grunnbólusetningarinnar. Aukaverkanir sem safnað var eftir örvunarskammtinn (0,25 ml, 50 míkrogrömm) voru áþekkar aukaverkunum eftir seinni skammt grunnbólusetningarinnar.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (örvunarskammtur)

Öryggi, viðbrögð við bóluefninu og ónæmissvörun við örvunarskammti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er metið í 2./3. stigs opinni rannsókn sem enn er í gangi með þátttakendum 18 ára og eldri (mRNA-1273-P205). Í rannsókninni fengu 437 þátttakendur 50 míkrogramma örvunarskammt af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og 377 þátttakendur fengu 50 míkrogramma örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð).

Viðbrögð við Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 voru svipuð og eftir Spikevax (af fyrstu gerð) örvunarskammt sem var gefinn sem seinni örvunarskammtur. Tíðni aukaverkana eftir bólusetningu með Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 voru einnig svipaðar eða minni en eftir fyrsta örvunarskammt Spikevax (af fyrstu gerð) (50 míkrogrömm) og miðað við seinni skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) grunnbólusetningu (100 míkrogrömm). Ekkert nýtt kom fram sem varðar öryggi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjartavöðvabólga

Aukin hætta á hjartavöðvabólgu eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð) er mest hjá ungum karlmönnum (sjá kafla 4.4).

Þessi aukna hættu hjá ungum karlmönnum eftir annan bólusetningarskammtinn af Spikevax (af fyrstu gerð) hefur verið rannsökuð í tveimur stórum evrópskum lyfjafaraldsfræðilegum rannsóknum. Ein rannsóknin sýndi að á 7 daga tímabili eftir annan skammtinn voru um 1,316 (95% CI 1,299 - 1,333) viðbótartilvik hjartavöðvabólgu hjá 12-29 ára karlmönnum á hverja 10.000 samanborið við einstaklinga sem ekki fengu lyfið. Í annarri rannsókn, á 28 daga tímabili eftir annan skammtinn, voru 1,88 (95% CI 0,956 - 2,804) viðbótartilvik hjartavöðvabólgu hjá 16-24 ára karlmönnum á hverja 10.000 samanborið við einstaklinga sem ekki fengu lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig: til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is og láta lotunúmer fylgja ef mögulegt er.

4.9 Ofskömmun

Ef ofskömmun á sér stað er mælt með eftirliti með lífsmörkum og hugsanlega veita meðferð samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, önnur bóluefni gegn veirum, ATC-flokkur: J07BX03

Verkunarháttur

Spikevax (elasomeran) og Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) innihalda bæði mRNA sem hjúpað er í fitunanóagnir. mRNA kóðar fyrir SARS-CoV-2 gaddapróteini í fullri lengd, sem umbreytt er með tveimur prólínútskiptingum á sjöföldu endurtekningunni (heptad repeat) innan hneppis 1 (S-2P) til að gaddapróteinið verði stöðugt í réttri lögun fyrir samruna. Eftir inndælingu í vöðva, taka frumur og dren-eitlarnir á stungustaðnum upp fitunanóagnirnar, sem flytja mRNA-röðina skilvirkt inn í frumurnar, til þýðingar yfir í veiruprótein. Aðborið mRNA fer hvorki inn í frumukjarnann né víxlverkar við genamengið, er ekki eftirmyndandi og er tjáð tímabundið, aðallega af angafrumum og *subcapsular sinus* átfrumum. Frumur ónæmiskerfisins bera kennsl á tjáða, himnubundna gaddapróteinið SARS-CoV-2 sem utanaðkomandi mótefnavaka. Þetta kallar fram bæði svar T- og B-frumna í myndun hlutleysandi mótefna sem geta stuðlað að vörn gegn COVID-19.

Verkun

Ónæmissvörun hjá fullorðnum – eftir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 örvunarskammt (0,5 ml, 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm)

Öryggi, viðbrögð við bóluefninu og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er metið í 2./3. stigs opinni rannsókn sem enn er í gangi með þátttakendum 18 ára og eldri (mRNA-1273-P205). Í rannsókninni fengu 437 þátttakendur 50 míkrogramma örvunarskammt af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og 377 þátttakendur fengu 50 míkrogramma örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð).

Í rannsókn P205 hluta G var lagt mat á öryggi, viðbrögð við bóluefninu og ónæmissvörun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 þegar það var gefið sem seinni örvunarskammtur fullorðnum sem höfðu fengið 2 skammta af Spikevax (af fyrstu gerð) (100 míkrogrömm) sem grunnbólusetningu og örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (50 míkrogrömm) minnst 3 mánuðum fyrir þátttöku í rannsókninni. Í P205 hluta F fengu þátttakendur í rannsókninni Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 míkrogrömm/25 míkrogrömm) sem seinni örvunarskammt og hluti G hópurinn gegnir

hlutverki viðmiðunarhóps í rannsókninni (ekki sambærilegur) fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hópinn.

Í rannsókninni var frumgreining á ónæmissvörun byggð á ónæmissvörunarhóp sem samanstóð af þátttakendum án vísbendinga um SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf (fyrir örvunarskammt). Í frumgreiningunni var mat á margfeldismeðaltals títra (GMT) fyrir hlutleysandi mótefni upprunalegs SARS-CoV-2 og samsvarandi 95% CI 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) 28 dögum eftir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 örvunarskammt og 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9) eftir Spikevax (af fyrstu gerð) örvunarskammt. Þessi GMT gefa til kynna hlutfallið milli svörunar Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 miðað við Spikevax (af fyrstu gerð) gegn upphaflega SARS CoV-2 (D614G) stofninum. GMR (97,5% CI) var 1,22 (1,08; 1,37) sem nær fyrirfram skilgreindum viðmiðum að vera ekki lakara (lægri mörk 97,5% CI $\geq 0,67$).

Áætlað GMT fyrir hlutleysandi mótefni á degi 29 gagnvart ómíkrón, BA.1 var 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) hópa sem fengu örvunarskammt, og GMR (97,5% CI) var 1,75 (1,49; 2,04) sem náði fyrirfram skilgreindum viðmiðum fyrir yfirburði (lægri mörk fyrir CI >1).

Verkun hjá fullorðnum

Rannsóknin hjá fullorðnum var slembiröðuð, 3. stigs blinduð klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu (NCT04470427) sem útilokaði einstaklinga sem voru ónæmisbældir eða höfðu fengið ónæmisbælandi meðferð innan sex mánaða, en einnig voru þungaðar konur og þeir sem voru með þekktu sögu um SARS-CoV-2 útilokaðir frá þátttöku. Þátttakendur með HIV-sjúkdóm sem er í jafnvægi voru ekki útilokaðir. Bóluefni gegn influensu má gefa 14 dögum fyrir eða 14 dögum eftir skammt Spikevax (af fyrstu gerð). Í það minnsta þrjú mánuðir þurftu að líða frá gjöf blóð-/plasmalyfs eða ónæmisglóbúlíns til þess að hægt væri að taka þátt í rannsókninni og fá annaðhvort lyfleysu eða Spikevax (af fyrstu gerð).

Alls var fylgst með 30.351 einstaklingi og var miðgildi eftirfylgni 92 dagar (á bilinu: 1-122) með tilliti til hvort þeir fengu COVID-19 sjúkdóminn.

Þýðið fyrir greiningu aðalverkunar (vísað til þess sem „hópur samkvæmt rannsóknaráætlun“ (Per Protocol Set, PPS)), náði til 28.207 einstaklinga sem fengu annaðhvort Spikevax (af fyrstu gerð) (n=14.134) eða lyfleysu (n=14.073), með neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf. Rannsóknarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS) var 47,4% konur, 52,6% karlar, 79,5% voru hvítir, 9,7% Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, 4,6% af asískum uppruna og 6,2% voru af öðrum uppruna. 19,7% þýðisins voru af rómönskum uppruna. Miðgildi aldurs var 53 ár (á bilinu: 18-94). Skammtarammi síðari skammt -7 til +14 dagar (áætlaður á degi 29) var heimilaður fyrir inngöngu í rannsóknina. 98% bólusettra fengu síðari skammtinn 25-35 dögum eftir skammt 1 (sem samsvarar -3 til +7 dögum í kringum 28 daga millibilið).

COVID-19 tilfelli voru staðfest með RT PCR prófi (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT PCR) og af klínískri úrskurðarnefnd. Heildarverkun bóluefnisins miðað við lykildurshópa kemur fram í töflu 3.

Tafla 3: Greining aðalverkunar bóluefnisins: Staðfest COVID-19[#]óháð alvarleika sem kemur fram 14 dögum eftir síðari skammtinn – hópur samkvæmt rannsóknaráætlun

Aldurs- hópur (ár)	Spikevax (af fyrstu gerð)			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% CI)*
	Þátt- takendur N	COVID- 19 tilfelli n	Tíðni COVID-19 tilfella á hver 1.000 einstaklings-ár	Þátt- takendur N	COVID-19 tilfelli n	Tíðni COVID-19 tilfella á hver 1.000 einstaklings-ár	
Í heild (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**

18 til <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 til <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)

COVID-19: COVID-19 með einkennum sem þarf að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og sýna a.m.k. 2 altæk einkenni eða 1 einkenni í öndunarfarum. Tilfelli sem komu fram 14 dögum eftir síðari skammtinn.

*Verkun bóluefnis og 95% öryggismörk CI byggt á lagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu

** CI var ekki leiðrétt fyrir margfeldni (multiplicity). Tölfræðigreiningar sem voru leiðréttar fyrir margfeldni voru gerðar í millibilsgreiningu, sem byggðist á færri tilfellum COVID-19 sem ekki greint frá hér.

Meðal allra þátttakenda í PPS, var ekki tilkynnt um nein alvarleg COVID-19 tilfelli í bóluefnahópnum samanborið við 30 tilfelli af 185 (16%) sem greint var frá í lyfleysuhópnum. Af þeim 30 þátttakendum sem fengu alvarlega sýkingu voru 9 lagðir inn á sjúkrahús og þar af 2 lagðir inn á gjörgæsludeild. Meginhluti hinna alvarlegu tilfellanna uppfylltu aðeins viðmið súrefnismettunar (SpO2) fyrir alvarlega sjúkdóma ($\leq 93\%$ við venjulegt andrúmsloft).

Verkun Spikevax (af fyrstu gerð) sem vörn gegn COVID-19, burtséð frá fyrri sýkingu með SARS-CoV-2 (ákvarðað með mótefnamælingu og nefkoksstroki við upphaf rannsóknar), 14 dögum eftir skammt 2 var 93,6% (95% öryggisbil 88,6, 96,5%).

Einnig sýndu undirhópagreiningar á aðalverkunarendapunktinum fram á svipaða verkun milli kynja, þjóðernis og þátttakendum með aðra sjúkdóma tengda aukinni hættu á alvarlegu tilfelli COVID-19.

Ónæmissvörun hjá fullorðnum – eftir örvunarskammt (0,25 ml; 50 míkrogrömm)

Öryggi, viðbrögð við bóluefninu og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax (af fyrstu gerð) er metið í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri rannsókn með lyfleysu sem er enn í gangi til að ákvarða skammta hjá þátttakendum 18 ára og eldri (NCT04405076). Í rannsókninni fengu 198 þátttakendur tvo skammta (0,5 ml; 100 míkrogrömm með eins mánaðar millibili) af Spikevax (af fyrstu gerð) grunnbólusetningu. Í opnum hluta þessarar rannsóknar, fengu 149 þessara þátttakenda (hópur samkvæmt rannsóknaráætlun) stakan örvunarskammt (0,25 ml; 50 míkrogrömm) a.m.k. 6 mánuðum eftir að hafa fengið seinni skammt grunnbólusetningarinnar. Stakur örvunarskammtur (0,25 ml; 50 míkrogrömm) reyndist skila hækkun margfeldis meðaltals (geometric mean fold rise; GMFR) hlutleysandi mótefna sem nam 12,99 (95% CI> 11,04; 15,29) frá því fyrir örvunarskammt samanborið við 28 dögum eftir örvunarskammtinn. Hækkun margfeldis meðaltals (GMFR) hlutleysandi mótefna var 1,53 (95% CI: 1,32; 1,77) 28 dögum eftir skammt 2 (grunnbólusetning) samanborið við 28 dögum eftir örvunarskammtinn.

Ónæmissvörun við örvunarskammti hjá fullorðnum eftir grunnbólusetningu með öðru COVID-19 bóluefni sem hlotið hefur markaðsleyfi

Öryggi og ónæmissvörun við ósamstæðum (heterologous) örvunarskammti af Spikevax (af fyrstu gerð) var metið í rannsókn sem gerð var af rannsóknaraðila og tók til 154 þátttakenda. Lágmarkstími á milli grunnbólusetningar gegn COVID-19 með veirufurjubóluefni eða mRNA bóluefni og örvunarskammts með Spikevax (af fyrstu gerð) var 12 vikur (á bilinu 12 vikur til 20,9 vikur). Skammturinn sem notaður var til örvunar í þessari rannsókn var 100 míkrogrömm. Hlutleysandi mótefnatítrar sem mældir voru með hlutleysingarprófi sem byggir á gerviveirum (pseudovirus neutralisation assay, PsVNA) voru metnir á 1. degi fyrir gjöf og á 15. og 29. degi eftir örvunarskammtinn. Sýnt var fram á svörun við örvunarskammtinum óháð grunnbólusetningu.

Aðeins skammtímaupplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir, langtímavernd og -ónæmisminni eru ekki þekkt eins og er.

Öryggi og ónæmissvörun sjö COVID-19 bóluefna sem þriðja skammts (örvunarskammts) í Bretlandi
COV-BOOST er fjölsetra, slembiröðuð, 2. stigs rannsókn á örvunarbólusetningu með þriðja skammti gegn COVID-19 sem gerð var af rannsóknaraðila með undirhópi til að rannsaka ítarlega ónæmisfræðilega þætti. Þátttakendur voru fullorðnir, 30 ára eða eldri, sem voru við góða líkamlega heilsu (vægir eða miðlungsalvarlegir fylgisjúkdómar sem voru vel meðhöndlaðir voru leyfðir) og höfðu fengið tvo skammta af annaðhvort Pfizer-BioNTech eða Oxford-AstraZeneca (fyrsta skammt í desember 2020, janúar 2021 eða febrúar 2021), og a.m.k. 84 dagar höfðu liðið frá því að þeir fengu seinni skammtinn við skráningu í rannsóknina. Spikevax (af fyrstu gerð) örvaði mótefna- og hlutleysandi svörum og þoldist vel óháð grunnbólusetningu. Skammturinn sem notaður var til örvunar í þessari rannsókn var 100 míkrogrömm. Hlutleysandi mótefnatítrar sem mældir voru með hlutleysingarprófi sem byggir á gerviveirum voru metnir á 28. degi eftir örvunarskammtinn.

Hlutleysandi mótefni gegn B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu fyrir og eftir örvunarskammt hjá fullorðnum
Niðurstöður hlutleysingarprófsins sem byggir á gerviveirum (PsVNA) gegn B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu sem gert var áður en örvunarskammtur var gefinn og á 29. degi eftir örvunarskammt sýndu að gjöf örvunarskammts af Spikevax (af fyrstu gerð) (0,25 ml; 50 míkrogrömm) hjá fullorðnum olli 17-faldri hækkun á hlutleysandi mótefnum gegn Delta afbrigðinu samanborið við gildi áður en örvunarskammtur var gefinn (GMFR = 17,28; 95% CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Verkun hjá unglíngum 12 til 17 ára

Unglingarannsóknin er 2./3. stigs blinduð (observer blind) slembirannsókn með samanburði við lyfleysu (NCT04649151) þar sem lagt er mat á öryggi, viðbrögð við bóluefninu (reactogenicity) og verkun Spikevax (af fyrstu gerð) hjá unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára. Þátttakendur með þekktu sögu um SARS-CoV-2 sýkingu voru útilokaðir frá rannsókninni. Alls var 3.732 þátttakendum slembiraðað 2:1 til að fá 2 skammta af Spikevax (af fyrstu gerð) eða saltvatns-lyfleysu með eins mánaðar millibili.

Viðbótarverkunargreining var gerð hjá 3.181 þátttakanda sem fékk 2 skammta af annaðhvort Spikevax (af fyrstu gerð) (n = 2.139) eða lyfleysu (n = 1.042) og höfðu neikvæða SARS CoV-2 stöðu við upphaf rannsóknar í hópi samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS). Á þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu var enginn markverður munur með tilliti til lýðfræðilegra þátta og annarra sjúkdóma.

COVID-19 var skilgreint sem COVID-19 með einkennum sem þurfti að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og sýna a.m.k. 2 altæk einkenni eða 1 einkenni frá öndunarfærum. Tilfelli byrjuðu 14 dögum eftir seinni skammtinn.

Engin COVID-19 tilfelli með einkennum voru í Spikevax (af fyrstu gerð) hópnum og 4 COVID-19 tilfelli með einkennum í lyfleysuhópnum.

Ónæmissvörum hjá unglíngum 12 til 17 ára – eftir Spikevax grunnbólusetningu

Greining til að sýna fram á að verkun sé ekki lakari (non-inferiority analysis) þar sem lagt var mat á SARS-CoV-2 50% hlutleysandi títra og mótefnasvörunartíðni 28 dögum eftir skammt 2 var gerð hjá undirhópnum þar sem ónæmissvörum var metin skv. rannsóknaráætlun (Per-Protocol) á aldrinum 12 til 17 ára (n = 340) í unglíngarannsókninni og á aldrinum 18 til 25 ára (n = 296) í fullorðinsrannsókninni. Þátttakendurnir höfðu engar ónæmis- eða veirufræðilegar vísbendingar um fyrri SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf rannsóknarinnar. Hlutfall margfeldis meðaltals (geometric mean ratio-GMR) hlutleysandi mótefnatíttra hjá unglíngum 12 til 17 ára samanborið við 18 til 25 ára einstaklinga var 1,08 (95% CI: 0,94, 1,24). Munurinn á mótefnasvörunartíðni var 0,2% (95% CI: -1,8, 2,4). Viðmið um að vera ekki lakari (non-inferiority criteria) (lægri mörk 95% CI fyrir GMR > 0,67 og lægri mörk af 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni > -10%) voru uppfyllt.

Ónæmissvörum hjá unglíngum 12 til 17 ára – eftir örvunarskammt með Spikevax (af fyrstu gerð)

Markmið grunnónæmissvörunar örvunarfasa rannsóknarinnar var að draga ályktun um verkun örvunarskammts hjá þátttakendum 12 til 17 ára með því að gera samanburð á ónæmissvörum eftir örvunarskammt (dag 29) hjá þeim sem fengu annan skammt grunnbólusetningar (dag 57) hjá ungmennum (18 til 25 ára) í fullorðinsrannsókninni. Ályktað var um verkun örvunarskammts með

Spikevax 50 míkrogrömmum ef ónæmissvörun eftir örvunarskammt (margfeldimeðaltalsþéttni (GMC) hlutleysandi mótefna og mótefnasvörununartíðni [SRR]) náði fyrirfram skilgreindum viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (bæði fyrir GMC og SRR) samanborið við mælingu hjá þátttakendum sem höfðu lokið grunnbólusetningu með Spikevax 100 míkrogrömmum hjá undirhóp ungmenna (18 til 25 ára) í lykilverkunarrannsókn hjá fullorðnum.

Í opnum fasa rannsóknarinnar fengu þátttakendur 12 til 17 ára stakan örvunarskammt a.m.k. 5 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar (tveir skammtar með mánaðar millibili). Frumgreining ónæmissvörunar náði til 257 þátttakenda sem fengu örvunarskammt í rannsókninni og slembivalins undirhóps með 295 þátttakendum úr ungmennarrannsókninni (á aldrinum ≥ 18 til ≤ 25 ára) sem höfðu lokið við grunnbólusetningu með tveimur skömmtum af Spikevax með mánaðar millibili. Báðir hóparnir sem taldir voru til greiningarþýðis voru hvorki með sermis- né veirufraðilegar vísbendingar um SARS-CoV-2 sýkingu áður en þeir fengu fyrsta skammt grunnbólusetningar eða áður en þeir fengu örvunarskammt.

Hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) GMC fyrir örvunarskammt hjá unglingum dag 29 samanborið við GMR hjá ungmennum dag 57 var 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8) og náði viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (þ.e. lægri mörk 95% CI $>0,667$ (1/1,5); punktmát $\geq 0,8$); munur mótefnasvörununartíðni var 0,7% (95% CI: -0,8; 2,4), þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð (lægri mörk 95% fyrir mun á mótefnasvörununartíðni $>-10\%$).

Hjá þátttakendum 257 var GMC fyrir hlutleysandi mótefni 400,4 (95% CI: 370,0; 433,4) fyrir örvunarskammt (dagur 1 fyrir örvunarskammt); á örvunarskammts-degi 29 var GMC 7172,0 (95% CI: 6610,4; 7781,4). Eftir örvunarskammt á degi 29 jókst GMC u.þ.b. 18 falt frá því fyrir örvunarskammt sem sýnir fram á verkun örvunarskammts hjá unglingum. Mótefnasvörununartíðni var 100 (95% CI: 98,6, 100,0).

Fyrirfram skilgreindum árangursviðmiðum fyrir markmið grunnónæmissvörunar var náð og gerir þannig kleift að draga ályktun um verkun bóluefnisins úr fullorðinsrannsókninni.

Verkun hjá börnum 6 ára til 11 ára

Barnarrannsóknin er 2./3. stigs blinduð slembirannsókn með samanburði við lyfleysu sem er enn í gangi þar sem lagt er mat á öryggi, viðbrögð við bóluefninu og verkun Spikevax (af fyrstu gerð) hjá börnum á aldrinum 6 ára til 11 ára í Bandaríkjunum og Kanada (NCT04796896). Þátttakendur með þekkta sögu um SARS-CoV-2 sýkingu voru útilokaðir frá rannsókninni. Alls var 4.011 þátttakendum slembiraðað 3:1 til að fá 2 skammta af Spikevax (af fyrstu gerð) eða saltvatns-lyfleysu með eins mánaðar millibili.

Viðbótarverkunargreining þar sem lagt var mat á staðfest uppsöfnuð COVID-19 tilfelli fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar sem var 10. nóvember 2021 var gerð hjá 3.497 þátttakendum sem fengu tvo skammta (0,25 ml eftir 0 og 1 mánuð) af annaðhvort Spikevax (af fyrstu gerð) (n = 2.644) eða lyfleysu (n = 853) og höfðu neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf rannsóknar í hópi samkvæmt rannsóknaráætlun. Á þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu var enginn markverður munur með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

COVID-19 var skilgreint sem COVID-19 með einkennum sem þurfti að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og sýna a.m.k. 2 altæk einkenni eða 1 einkenni frá öndunarfærum. Tilfellið byrjuðu 14 dögum eftir seinni skammtinn.

Þrjú COVID-19 tilfelli (0,1%) voru í Spikevax (af fyrstu gerð) hópnum og fjögur COVID-19 tilfelli (0,5%) í lyfleysuhópnum.

Ónæmissvörun hjá börnum 6 ára til 11 ára

Greining þar sem SARSCoV2 50% hlutleysandi títrar og mótefnasvörunartíðni var metið 28 dögum eftir skammt 2 var gerð hjá undirhópi barna á aldrinum 6 ára til 11 ára (n = 319) í barnarrannsókninni og hjá þátttakendum á aldrinum 18 til 25 ára (n = 295) í fullorðinsrannsókninni. Þátttakendurnir höfðu engar ónæmis- eða veirufraðilegar vísbendingar um fyrri SARSCoV2 sýkingu við upphaf

rannsóknarinnar. Hlutfall margfeldis meðaltals (GMR) hlutleysandi mótefnatíttra hjá börnum 6 ára til 11 ára samanborið við 18 til 25 ára einstaklinga var 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Munurinn á mótefnasvörunartíðni var 0,1% (95% CI: -1,9; 2,1). Viðmið um að vera ekki lakari (non-inferiority criteria) (lægri mörk 95% CI fyrir GMR > 0,67 og lægri mörk af 95% CI af mun mótefnasvörunartíðni > -10%) voru uppfyllt.

Ónæmissvörun hjá börnum 6 ára til 11 ára – eftir örvunarskammt með Spikevax (af fyrstu gerð)

Meginmarkmið grunnónæmissvörunar örvunarfasa rannsóknarinnar var að draga ályktun um verkun örvunarskammts hjá þátttakendum 6 ára til 11 ára með því að bera saman ónæmissvörun eftir örvunarskammt (dag 29) og eftir annan skammt grunnbólusetningar (dag 57) hjá ungmennum (18 til 25 ára) í rannsókninni þar sem sýnt var fram á 93% verkun. Ályktað var um verkun örvunarskammts með Spikevax 25 míkrogrömmum ef ónæmissvörun eftir örvunarskammt (margfeldis meðaltalsþéttni (GMC) hlutleysandi mótefna og mótefnasvörunartíðni [SRR]) náði fyrirfram skilgreindum viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (bæði fyrir GMC og SRR) samanborið við mælingu hjá þátttakendum sem höfðu lokið grunnbólusetningu með Spikevax 100 míkrogrömmum hjá undirhóp ungmenna (18 til 25 ára) í lykilverkunarrannsókn hjá fullorðnum.

Í opnum fasa rannsóknarinnar fengu þátttakendur 6 ára til 11 ára stakan örvunarskammt a.m.k. 6 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar (tveir skammtar með mánaðar millibili). Frumgreining ónæmissvörunar náði til 95 þátttakenda sem fengu örvunarskammt 6 ára til 11 ára og slembivalins undirhóps með 295 þátttakendur úr ungmennarrannsókninni sem fengu tvo skammta af Spikevax með mánaðar millibili. Báðir hóparnir náðu til greiningarþýðis sem voru hvorki með sermis- né veirufræðilegar vísbendingar um SARS-CoV-2 sýkingu áður en þeir fengu fyrsta skammt grunnbólusetningar eða áður en þeir fengu örvunarskammt.

Hjá þátttakendum 95 var GMC 5847,5 (95% CI: 4999,6; 6839,1) örvunarskammts-dag 29. Mótefnasvörunartíðni var 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Gildi hlutleysandi mótefna í sermi hjá börnum 6 ára til 11 ára í undirhóp þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun, og voru neikvæð gagnvart SARS-CoV-2 fyrir örvunarskammt, voru borin saman við gildi hlutleysandi mótefna hjá ungmennum (18 til 25 ára). Hlutfall margfeldis meðaltals (GMR) GMC fyrir örvunarskammt dag 29 samanborið við GMC hjá ungmennum dag 57 var 4,2 (95% CI [3,5; 5,0]), þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð (þ.e. lægri mörk 95% CI > 0,667); munur mótefnasvörunartíðni var 0,7% (95% CI: -3,5, 2,4), þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð (lægri mörk 95% fyrir mun á mótefnasvörunartíðni >-10%).

Fyrirfram skilgreindum árangursviðmiðum fyrir markmið grunnónæmissvörunar var náð og því er hægt að draga ályktun um verkun örvunarskammts bóluefnisins. Hin snarpa örvaða ónæmissvörun sem kom fram innan fjögurra vikna frá gjöf örvunarskammts er vísbending um kröftuga frumónæmingu Spikevax grunnbólusetningar.

Hlutleysandi mótefni gegn B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu hjá börnum 6 ára til 11 ára

Sermissýni úr undirhóp þar sem ónæmissvörun var metin skv. rannsóknaráætlun (n = 134) í yfirstandandi barnarrannsókn sem tekin voru við upphaf rannsóknarinnar og á 57. degi voru prófuð með PsVNA sem byggt var á B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu. Hjá börnum 6 ára til 11 ára var GMFR frá upphafi rannsóknarinnar fram að 57. degi 81,77 (95% CI: 70,38; 95,00) fyrir Delta afbrigðið (mælt með PsVNA). Ennfremur uppfylltu 99,3% barna skilgreininguna fyrir sermissvörun.

Verkun hjá börnum 6 mánaða til 5 ára

Yfirstandandi 2./3. stigs rannsókn var gerð til þess að leggja mat á öryggi, þol, viðbrögð við bóluefninu, og virkni Spikevax hjá heilbrigðum börnum 6 mánaða til 11 ára. Í rannsókninni var börnum raðað í þrjá aldurshópa: 6 ára til 11 ára; 2 ára til 5 ára og 6 mánaða til 23 mánaða.

Lýsandi verkunargreining þar sem lagt var mat á staðfest uppsöfnuð COVID19 tilfelli fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar sem var 21. febrúar 2022 var gerð hjá 5.476 þátttakendum 6 mánaða til 5 ára sem fengu tvo skammta (eftir 0 og 1 mánuð) af annaðhvort Spikevax (n=4.105) eða lyfleysu (n=1.371) og höfðu neikvæða SARSCoV2 stöðu við upphaf rannsóknar (verkunarhópur samkvæmt

meðferðaráætlun). Á þátttakendum sem fengu Spikevax og þeim sem fengu lyfleysu var enginn markverður munur með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

Miðgildi eftirfylgni með tilliti til verkunar eftir skammt 2 var 71 dagur hjá þátttakendum 2 til 5 ára og 68 dagar hjá þátttakendum 6 mánaða til 23 mánaða.

Verkun bóluefnis í rannsókninni var metin á tímabilinu þegar B.1.1.529 (ómíkrón) var ráðandi afbrigði í umferð.

Verkun bóluefnis í 2. hluta verkunarhóps samkvæmt meðferðaráætlun fyrir COVID-19 tilfelli 14 dögum eða meira eftir skammt 2 með því að nota „skilgreiningu COVID-19 P301 tilfellis“ (þ.e. skilgreining sem notast var við í lykilverkunarrannsókninni hjá fullorðnum) var 36,8% (95% CI: 12,5; 54,0) hjá börnum 2 ára til 5 ára og 50,6% (95% CI: 21,4; 68,6) hjá börnum 6 mánaða til 23 mánaða.

Ónæmissvörun hjá börnum 6 mánaða til 5 ára

Hjá börnum á aldrinum 2 ára til 5 ára þar sem gerður var samanburður á svörun hlutleysandi mótefna dag 57 í þessum 2. hluta hjá undirhóp þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt meðferðaráætlun (n = 264; 25 míkrogrömm) við ungmenni (n = 295; 100 míkrogrömm) var sýnt fram á GMR 1,014 (95% CI: 0,881;1,167) þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð með góðum árangri (þ.e. lægri mörk 95% CI fyrir GMR \geq 0,67; punktmat \geq 0,8). Hækkun margfeldis meðaltals (GMFR) frá upphafsgildi til dags 57 hjá þessum börnum var 183,3 (95% CI: 164,03; 204,91). Munurinn á mótefnasvörunartíðni (SRR) hjá börnum og ungmennum var -0,4% (95% CI: -2,7%; 1,5%) þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð með góðum árangri (lægri mörk 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni > -10%).

Hjá ungbörnum og smábörnum 6 mánaða til 23 mánaða þar sem gerður var samanburður á svörun hlutleysandi mótefna dag 57 í þessum 2. hluta hjá undirhóp þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt meðferðaráætlun (n = 230; 25 míkrogrömm) við ungmenni (n = 295; 100 míkrogrömm) var sýnt fram á GMR 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470), þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð með góðum árangri (þ.e. lægri mörk 95% CI fyrir GMR \geq 0,67; punktmat \geq 0,8). Munur á mótefnasvörunartíðni hjá ungbörnum/smábörnum og ungmennum var 0,7% (95% CI: -1,0%; 2,5%) þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var einnig náð með góðum árangri (lægri mörk 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni > -10%).

Í samræmi við ofangreint var fyrirfram skilgreindum árangursviðmiðum fyrir markmið grunnónæmissvörunar náð hjá báðum aldurshópunum, því má draga þá ályktun að 25 míkrogrömm verki hjá börnum 2 ára til 5 ára og ungbörnum og smábörnum á aldrinum 6 mánaða til 23 mánaða (tölur 4 og 5).

Tafla 4. Samantekt á hlutfalli margfeldis meðaltalsþéttni og mótefnasvörununartíðni – samanburður á börnum 6 mánaða til 23 mánaða, og þátttakendum 18 ára til 25 ára –hópur þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun

		6 mánaða til 23 mánaða n=230	18 ára til 25 ára n=291	6 mánaða til 23 mánaða/ 18 ára til 25 ára	
Greining	Tíma-punktur	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC hlutfall (95% CI) ^a	Markmiðum náð um að verkun sé ekki lakari (Já/Nei) ^b
SARS-CoV-2 hlutleysandi greining ^c	28 dögum eftir skammt 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)	Já
		Mótefnasvörun % (95% CI) ^d	Mótefnasvörun % (95% CI) ^d	Munur á mótefnasvörunartíðni % (95% CI) ^e	

		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	
--	--	--------------------	----------------------	--------------------	--

GMC = Margfeldismeðaltalsþéttni

n = fjöldi þátttakenda þar sem engar upplýsingar vantar við upphaf og á degi 57

* Í stað gilda mótefna sem voru undir lægstu magngreiningarmörkum (LLOQ) kemur 0,5 x LLOQ. Í stað gilda sem eru hærri en efri magngreiningarmörk (ULOQ) kemur ULOQ ef raunveruleg gildi liggja ekki fyrir.

^a Greining er gerð á log-umbreyttu gildi mótefna með samdreifnigreiningu (ANCOVA) með mismunandi hópum (þátttakendur 6 mánaða til 5 ára og ungmenni) sem bundin áhrif. Gildi fyrir meðaltal minnstu kvaðrata, mismun meðaltals minnstu kvaðrata og 95% CI er umbreytt til baka samkvæmt upphaflegum kvarða.

^b Gefið er til kynna að verkun sé ekki lakari ef lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir GMC hlutfall er stærra en 0,67 með punktmat >0,8 og lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir mismuna á mótefnasvörunartíðni er stærra en -10%, með punktmat >-5%.

^c Endanleg margfeldismeðaltalsþéttni mótefna (GMC) fyrir AU/ml var ákvarðað með SARS-CoV-2 mÍkróhlutleysandi greiningu.

^d Mótefnasvörun vegna bólusetningar sértæk fyrir hlutleysandi mótefnaþéttni SARS-CoV-2 RVP á einstaklingsgrunni er skilgreint í meðferðaráætluninni sem breyting frá gildi undir LLOQ til gildis sem er jafnt og eða hærri en 4 x LLOQ, eða minnst 4 föld hækkun ef upphafsgildi er jafnt og eða hærri en LLOQ. 95% CI fyrir mótefnasvörun er reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

^e Munur á mótefnasvörunartíðni 95% CI var reiknað út samkvæmt Miettinen-Nurminen (stig) öryggismörk.

Tafla 5. Samantekt á hlutfalli margfeldimeðaltalsþéttni og mótefnasvörunartíðni – samanburður á börnum 2 ára til 5 ára, og þátttakendum 18 ára til 25 ára – hópur þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun

		2 ára til 5 ára n=264	18 ára til 25 ára n=291	2 ára til 5 ára/ 18 ára til 25 ára	
Greining	Tíma- punktur	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC hlutfall (95% CI) ^a	Markmiðum náð um að verkun sé ekki lakari (Já/Nei) ^b
SARS-CoV-2 hlutleysandi greining ^c	28 dögum eftir skammt 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)	Já
		Mótefnasvörun % (95% CI) ^d	Mótefnasvörun % (95% CI) ^d	Munur á mótefna-svörun % (95% CI) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Margfeldismeðaltalsþéttni

n = fjöldi þátttakenda þar sem engar upplýsingar vantar við upphaf og á degi 57

* Í stað gilda mótefna sem voru undir lægstu magngreiningarmörkum (LLOQ) kemur 0,5 x LLOQ. Í stað gilda sem eru hærri en efri magngreiningarmörk (ULOQ) kemur ULOQ ef raunveruleg gildi liggja ekki fyrir.

^a Greining er gerð á log-umbreyttu gildi mótefna með samdreifnigreiningu (ANCOVA) með mismunandi hópum (þátttakendur 6 mánaða til 5 ára og ungmenni) sem bundin áhrif. Gildi fyrir meðaltal minnstu kvaðrata, mismun meðaltals minnstu kvaðrata og 95% CI er umbreytt til baka samkvæmt upphaflegum kvarð.

^b Gefið er til kynna að verkun sé ekki lakari ef lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir GMC hlutfall er stærra en 0,67 með punktmat >0,8 og lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir mismuna á mótefnasvörunartíðni er stærra en -10%, með punktmat >-5%.

^c Endanleg margfeldismeðaltalsþéttni mótefna (GMC) fyrir AU/ml var ákvarðað með SARS-CoV-2 mÍkróhlutleysandi greiningu.

^d Mótefnasvörun vegna bólusetningar sértæk fyrir hlutleysandi mótefnaþéttni SARS-CoV-2 RVP á einstaklingsgrunni er skilgreint í meðferðaráætluninni sem breyting frá gildi undir LLOQ til gildis sem er jafnt og eða hærra en 4 x LLOQ, eða minnst 4 föld hækkun ef upphafsgildi er jafnt og eða hærra en LLOQ. 95% CI fyrir mótefnasvörun er reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

^e Munur á mótefnasvörunartíðni 95% CI var reiknað út samkvæmt Miettinen-Nurminen (stig) öryggismörk

Aldraðir

Spikevax (af fyrstu gerð) var metið hjá einstaklingum 6 mánaða og eldri, þar á meðal 3.768 einstaklingum 65 ára og eldri. Verkun Spikevax (af fyrstu gerð) var sambærileg hjá eldri (≥65 ára) og yngri einstaklingum (18-64 ára).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Spikevax (af fyrstu gerð) hjá einum eða fleiri undirhópum barna til að koma í veg fyrir COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Almenn eiturhrif

Rannsóknir á almennum eiturhrifum voru gerðar á rottum (sem fengu allt að fjóra skammta einu sinni á tveggja vikna fresti gefna í vöðva sem voru stærri en skammtar fyrir menn). Skammvinn og afturkræf bólga og roði á stungustað og skammvinnar og afturkræfar breytingar á rannsóknarstofuprófum sáust (þ.á.m. aukning á sýrufrumum, virkjaður hlutfallslegur þrombólplastíntími og fíbrínógen). Niðurstöður benda til þess að eiturhrif á menn séu lítil.

Eiturverkun á erfðaeftni/krabbameinsvaldandi áhrif

In vitro og *in vivo* rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni voru gerðar fyrir nýja fituefnisþátt bóluefnisins, SM-102. Niðurstöður benda til þess að eiturverkanir á erfðaeftni hjá mönnum séu mjög litlar. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Eiturhrif á æxlun

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska var 0,2 ml skammtur af bólueftni sem innihélt sama magn mRNA (100 míkrogrömm) og önnur innihaldseftni staks skammts af Spikevax (af fyrstu gerð) handa mönnum gefinn kvenkyns rottum í vöðva í fjögur skipti: 28 og 14 dögum fyrir pörun og á 1. og 13. degi meðgöngu. Mótefnasvörun SARS-CoV-2 kom fram hjá mæðrum fyrir pörun og fram til loka rannsóknarinnar á 21. degi mjólkurmyndunar, en einnig í fóstri og afkvæmum. Engar aukaverkanir komu fram hjá kvenkyns rottum á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturs og afkvæma eða þroska eftir got. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort Spikevax (af fyrstu gerð) bólueftnið flyst yfir fylgju eða berst í brjóstamjólki.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálpareftni

SM-102 (heptadekan-9-yl 8-{{(2-hydroxyetyl)[6-oxo-6-(undekýloxý)hexýl]amín }oktanóat)
Kólesteról
1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC)
1,2-dímýristóýl-rac-glýseró-3-metoxýpólyetylenglýkól-2000 (PEG2000-DMG)
Trómetamól
Trómetamól hýdróklóríð
Ediksýra
Natríumasetat trínhýdrat
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Hvorki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf né þynna það.

6.3 Geymsluþol

Óopnað fjölskammta hettuglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
(50 míkrógrömm/50 míkrógrömm)/ml stungulyf, ördreifa)

9 mánuðir við -50°C til -15°C.

Innan þessara 9 mánaða, þegar óopnaða hettuglasið með bóluefninu hefur verið tekið úr frysti, er hægt að geyma það í kæli við 2°C til 8°C, varið ljósi, í að hámarki 30 daga. Á þessu tímabili má úthluta allt að 12 klukkustundum til flutninga við 2°C til 8°C (sjá kafla 6.4).

Einnig hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir óopnuð hettuglös með bóluefni þegar þau eru geymd í 12 mánuði við -50°C til -15°C **að því tilskildu að þegar það hefur þiðnað og verið geymt við 2°C til 8°C**, varið ljósi, **verði óopnaða hettuglasið notað innan 14 daga** (í stað 30 daga, þegar það er geymt við -50°C til -15°C í 9 mánuði), án þess að heildargeymslutími fari yfir 12 mánuði.

Þegar búið er að þiða bóluefnið má ekki frysta það aftur.

Óopnað bóluefni má geyma við 8°C til 25°C í allt að 24 klst. eftir að það er tekið úr kæli.

Fjölskammta hettuglas sem búið er að stinga nál í (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
(50 míkrógrömm/50 míkrógrömm)/ml stungulyf, ördreifa)

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika efnisins í 19 klukkustundir við 2°C til 25°C eftir að nál var stungið fyrst inn (innan 30 daga eða 14 daga leyfilega notkunartímabilsins við 2°C til 8°C og með 24 klukkustunda leyfilega notkunartímabilinu við 8°C til 25°C). Hvað varðar örverufræði ætti að nota bóluefnið samstundis. Ef bóluefnið er ekki notað samstundis ber notandinn ábyrgð á geymsluskilyrðum og geymslutíma bóluefnisins.

Óopnað stakskammta hettuglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa)

9 mánuðir við -50°C til -15°C.

Innan þessara 9 mánaða, þegar óopnaða hettuglasið hefur verið tekið úr frysti, er hægt að geyma það í kæli við 2°C til 8°C, varið ljósi, í að hámarki 30 daga. Á þessu tímabili má úthluta allt að 12 klukkustundum til flutninga við 2°C til 8°C (sjá kafla 6.4).

Einnig hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir óopnuð stakskammta hettuglös þegar þau eru geymd í 12 mánuði við -50°C til -15°C **að því tilskildu að þegar það hefur**

Þiðnað og verið geymt við 2°C til 8°C, varið ljósi, **verði óopnaða stakskammta hettuglasið notað innan 14 daga** (í stað 30 daga, þegar það er geymt við -50°C til -15°C í 9 mánuði), án þess að heildargeymslutími fari yfir 12 mánuði.

Þegar búið er að þiða bóluefnið má ekki frysta það aftur.

Stakskammta hettuglös má geyma við 8°C til 25°C í allt að 24 klst. eftir að þau eru tekin úr kæli.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifna í áfylltri sprautu

9 mánuðir við -50°C til -15°C.

Innan þessara 9 mánaða, þegar óopnaðar áfylltar sprautur hafa verið teknar úr frysti, er hægt að geyma þær í kæli við 2°C til 8°C, varðar ljósi, í að hámarki 30 daga (sjá kafla 6.4).

Einnig hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir óopnaðar áfylltar sprautur með bóluefni þegar þær eru geymdar í 12 mánuði við 50°C til 15°C **að því tilskildu að þegar hún hefur þiðnað og verið geymd við 2°C til 8°C**, varin ljósi, **verði óopnaða áfyllta sprautan notuð innan 14 daga** (í stað 30 daga, þegar hún er geymd við 50°C til 15°C í 9 mánuði), án þess að heildargeymslutími fari yfir 12 mánuði.

Þegar búið er að þiða bóluefnið má ekki frysta það aftur.

Áfylltar sprautur má geyma við 8°C til 25°C í allt að 24 klst. eftir að þær eru teknar úr kæli.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifna (fjölskammta hettuglös)

Geymið frosið við -50°C til -15°C.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þiðingu, sjá kafla 6.3.

Geymsluskilyrði fyrir fjölskammta hettuglas eftir að umbúðir hafa verið rofnar, sjá kafla 6.3.

Flutningur á þiðnum fjölskammta hettuglösum á fljótandi formi við 2°C til 8°C

Ef ekki er hægt að flytja efnið við -50°C til -15°C þá benda fyrirbyggjandi gögn til þess að það sé hægt að flytja eitt eða fleiri þiðnuð hettuglös með bóluefni á fljótandi formi í allt að 12 klukkustundir við 2°C til 8°C (innan 30 daga eða 14 daga geymsluþolstímabilsins við 2°C til 8°C). Þegar það hefur verið þiðið og flutt á fljótandi formi við 2°C til 8°C, skal ekki endurfrysta hettuglösin og geyma skal hettuglösin við 2°C til 8°C þar til komið er að notkun þeirra.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifna (stakskammta hettuglös)

Geymið frosið við -50°C til -15°C.

Geymið stakskammta hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þiðingu, sjá kafla 6.3.

Flutningur á þiðnum stakskammta hettuglösum á fljótandi formi við 2°C til 8°C

Ef ekki er hægt að flytja efnið við -50°C til -15°C þá benda fyrirbyggjandi gögn til þess að það sé hægt að flytja eitt eða fleiri þiðnuð hettuglös með bóluefni á fljótandi formi við 2°C til 8°C (innan 30 daga eða 14 daga geymsluþolstímabilsins við 2°C til 8°C). Þegar það hefur verið þiðið og flutt á fljótandi formi við 2°C til 8°C, skal ekki endurfrysta stakskammta hettuglösin og geyma skal hettuglösin við 2°C til 8°C þar til komið er að notkun þeirra.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu.

Geymið frosna við -50°C til -15°C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu, sjá kafla 6.3.

Flutningur á þiðnum áfylltum sprautum á fljótandi formi við 2°C til 8°C.

Ef ekki er hægt að flytja efnið við -50°C til -15°C þá benda fyrirbyggjandi gögn til þess að það sé hægt að flytja eina eða fleiri þiðnar áfylltar sprautur á fljótandi formi við 2°C til 8°C (innan 30 daga eða 14 daga geymsluþolstímabilsins við 2°C til 8°C). Þegar þær hafa verið þiðnar og fluttar á fljótandi formi við 2°C til 8°C, skal ekki endurfrysta áfylltu sprauturnar og geyma skal áfylltu sprauturnar við 2°C til 8°C þar til komið er að notkun þeirra.

6.5 Gerð íláts og innihald

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifa (fjölskammta hettuglös)

2,5 ml eða 5 ml ördreifa í (gler af gerð 1 eða sambærilegt gler af gerð 1 eða hringlaga ólefn fjölliða með innri hindrunarhúð) í fjölskammta hettuglasi með tappa (klóróbútýlgúmmí) og bláu smelluloki úr plasti með innsigli (úr áli).

Pakkningastærð:

10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 2,5 ml.

10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 5 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa (stakskammta hettuglös)

0,5 ml ördreifa í (gler af gerð 1 eða sambærilegt gler) stakskammta hettuglasi með tappa (klóróbútýlgúmmí) og bláu smelluloki úr plasti með innsigli (úr áli).

Pakkningastærð: 10 stakskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu

0,5 ml ördreifa í áfylltri sprautu (hringlaga ólefn fjölliða) með stimpiltappa (húðað brómóbútýlgúmmí) og loki á endanum (brómóbútýlgúmmí, án nálar).

Áfylltu sprautunni er pakkað í 5 glærar þynnupakkningar með 2 áfylltum sprautum í hverri þynnupakkningu.

Pakkningastærð: 10 áfylltar sprautur. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður skal sjá um að útbúa og gefa bóluefnið með smitgát til að tryggja sæfingu ördreifunnar.

Hettuglös og áfylltar sprautur eru geymd frosin við -50°C til -15°C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifa (fjölskammta hettuglös)

Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

Hristið hvorki né þynnið. Hringsnúðið hettuglasinu varlega eftir að það hefur þiðnað og áður en hver skammtur er dreginn úr því.

Gangið úr skugga um að hettuglasið sé með blátt smellulok og lyfjaheitið sé Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ef hettuglasið er með blátt smellulok og heitið er Spikevax 0,1 mg/ml eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, á að leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

Helst skal stinga í gegnum tappann á ólíkum stað í hvert skipti. Ekki stinga oftar en 20 sinnum í hettuglasið.

Viðbótarmagn er í hverju fjölskammta hettuglasi til að hægt sé að tryggja gjöf 5 eða 10 skammta sem hver er 0,5 ml, eða 10 eða 20 skammta sem hver er 0,25 ml, fer eftir stærð hettuglass.

Þíðið hvert fjölskammta hettuglas fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér á eftir (tafla 6). Þegar hettuglasið hefur þiðnað í kæli er það látið vera í stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

Tafla 6. Leiðbeiningar um þíðingu fyrir fjölskammta hettuglös fyrir notkun

Gerð	Leiðbeiningar um þíðingu og tímalengd			
	Þíðingarhitastig (í kæli)	Tímalengd þíðingar	Þíðingarhitastig (við stofuhita)	Tímalengd þíðingar
Fjölskammta hettuglas	2° – 8°C	2 klst. og 30 mínútur	15°C – 25°C	1 klst.

Leiðbeiningar eftir þíðingu

Órofið hettuglas

Hámarks tímar
Kæli
innan 9 mánaða
geymsluþols
2° til 8°C

30 dagar

24 klst.
Köld geymsla upp
að stofuhita
8° til 25°C

EDA

14 dagar
Kæli
innan 12 mánaða
geymsluþols
2°C til 8°C

24 klst.
Köld geymsla upp
að stofuhita
8° til 25°C



Eftir að fyrsti skammtur hefur verið dreginn upp

Hámarks tími
Kæli eða stofuhiti

19 klst.

Halla skal hitastigi á hettuglasinu á milli 7°C og 25°C. Skráð hvenær farga á lyfinu (dagsetningu og tíma) á merkimiða hettuglassins.

Fargið hettuglasi sem búið er að stinga nál í eftir 19 kst.



Dragðu hvorn skammt af bóluefni upp úr hettuglasinu með því að nota nýja sæfða nál og sprautu fyrir hverja inndælingu til að koma í veg fyrir að smit berist milli einstaklinga.
Nota skal skammtinn í sprautunni tafarlaust.

Þegar búið er að stinga nál í hettuglasið til að draga upp fyrsta skammtinn skal nota bóluefnið tafarlaust og farga því eftir 19 klst.

Farga skal öllu ónotuðu bóluefni eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

ALDREI má frysta bóluefni sem búið er að þíða

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa (stakskammta hettuglös)

Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

Hristið hvorki né þynnið. Hringsnúíð hettuglasinu varlega eftir að það hefur þiðnað og áður en skammtur er dreginn úr því.

Gangið úr skugga um að hettuglasið sé með blátt smellulok og lyfjaheitið sé Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ef hettuglasið er með blátt smellulok og heitið er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, á að leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

Þíða þarf hvert stakskammta hettuglas fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningum hér fyrir neðan. Þíða má stakskammta hettuglös eða öskjuna sem inniheldur 10 hettuglös annaðhvort í kæli eða við stofuhita (tafla 7). Þegar hettuglasið hefur þiðnað í kæli er það látið vera í stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

Tafla 7. Leiðbeiningar um þíðingu fyrir stakskammta hettuglös og öskjur fyrir notkun

Gerð	Leiðbeiningar um þíðingu og tímalengd			
	Þíðingarhitastig (í kæli) (°C)	Tímalengd þíðingar (mínútur)	Þíðingarhitastig (við stofuhita) (°C)	Tímalengd þíðingar (mínútur)
Stakskammta hettuglas	2°C – 8°C	45 mínútur	15°C – 25°C	15 mínútur
Askja	2°C – 8°C	1 klst. og 45 mínútur	15°C – 25°C	45 mínútur

Ef hettuglös eru þídd við 2°C – 8°C ætti að leyfa lausninni að vera við stofuhita (15°C to 25°C) í u.þ.b. 15 mínútur áður en hún er gefin.

Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefa í vöðva. Ákjósanlegasti staðurinn er axlarvöðvi. Ekki skal gefa þetta bóluefni í æð, undir húð eða með dælingu í húð.

Fjölskammta hettuglös

Lyfjagjöf

Hringsnúíð hettuglasinu varlega eftir þíðingu og í hvert sinn áður en skammtur er dreginn upp.
Bóluefnið er tilbúið til notkunar þegar það hefur verið þítt. **Hristið hvorki né þynnið.**

Skoðið hvern skammt fyrir inndælingu til að:

Ganga úr skugga um að vökvinn sé **hvítur eða beinhvítur** í bæði hettuglasi og sprautu

Ganga úr skugga um að rétt magn sé í sprautunni

Bóluefnið getur innihaldið hvítar eða hálfagnsæjar agnir.

Ef skammturinn er rangur, eða upplitun og aðrar agnir eru til staðar, má ekki gefa bóluefnið.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu

Hristið hvorki né þynnið innihald áfylltu sprautunnar.

Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota. Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

Gefa má einn (1) skammt með 0,5 ml úr hverri áfylltri sprautu.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kemur í stakskammta, áfylltri sprautu (án nálar) sem inniheldur 0,5 ml (25 míkrogrömm af elasomeran og 25 míkrogrömm af imelasomeran) mRNA og þarf að þíða áður en það er gefið.

Þíða þarf hverja áfyllta sprautu fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan. Þíða má sprauturnar í þynnupakkningunum (hver þynnupakkning inniheldur 2 áfylltar sprautur) eða í öskjunni sjálfri, annaðhvort í kæli eða við stofuhita (tafla 8). Þegar sprautan hefur þíðnað í kæli er hún látin vera í stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

Tafla 8. Leiðbeiningar um þíðingu fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 áfylltar sprautur og öskjur fyrir notkun

Gerð	Leiðbeiningar um þíðingu og tímalengd			
	Þíðingarhitastig (í kæli) (°C)	Tímalengd þíðingar (mínútur)	Þíðingarhitastig (við stofuhita) (°C)	Tímalengd þíðingar (mínútur)
Áfyllt sprauta í þynnupakkningu	2 – 8	55	15 – 25	45
Askja	2 – 8	155	15 – 25	140

Gangið úr skugga um að lyfjaheiti áfylltu sprautunnar sé Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ef lyfjaheitið er Spikevax 50 míkrogrömm eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, á að leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs þeirrar samsetningar.

Leiðbeiningar um meðhöndlun fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 áfylltu sprauturnar

- Látið hverja áfyllta sprautu vera í stofuhita (15°C til 25°C) í 15 mínútur fyrir gjöf.
- Má ekki hrista.
- Skoða skal áfyllta sprautu með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er hvít eða beinhvít ördreifa. Það getur innihaldið hvítar eða hálfgagnsæjar lyfjatengdar agnir. Ekki má gefa bóluefnið ef það er mislitað eða inniheldur aðrar agnir.
- Nálar fylgja ekki öskjunum með áfylltu sprautunum.
- Notið sæfða nál af viðeigandi stærð fyrir inndælingu í vöðva (stærð 21 eða mjórri nálar).
- Fjarlægjið lokið af enda sprautunnar með því að snúa því rangsælis.
- Festið nálina með því að snúa henni réttsælis þangað til nálina er vel fest á sprautuna.
- Takið lokið af nálinni þegar hún er tilbúin til lyfjagjafar.
- Gefið allan skammtinn í vöðva.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. janúar 2021
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. október 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

12/2022

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.