

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon i ferdigfylt sprøyte

covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tabell 1. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kvalitativ og kvantitativ sammensetning etter styrke og beholdertype

Styrke	Beholder	Dose(r)	Sammensetning per dose
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon	2,5 ml flerdose-hetteglass (blått vippelokk)	5 doser på 0,5 ml hver eller 10 doser på 0,25 ml hver	Én dose (0,5 ml) inneholder 25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram imelasomeran, en covid-19 mRNA-vaksine (innkapslet i lipide nanopartikler).
	5 ml flerdose-hetteglass (blått vippelokk)	10 doser på 0,5 ml hver eller 20 doser på 0,25 ml hver	Én dose (0,25 ml) inneholder 12,5 mikrogram elasomeran og 12,5 mikrogram imelasomeran, en covid-19 mRNA-vaksine (innkapslet i lipide nanopartikler).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon	Endose 0,5 ml hetteglass (blått vippelokk)	1 dose på 0,5 ml Kun for engangsbruk.	Én dose (0,5 ml) inneholder 25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram imelasomeran, en covid-19 mRNA-vaksine (innkapslet i lipide nanopartikler).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon i ferdigfylt sprøyte	Ferdigfylt sprøyte	1 dose på 0,5 ml Kun for engangsbruk.	Én dose (0,5 ml) inneholder 25 mikrogram imelasomeran, en covid-19 mRNA-vaksine (innkapslet i lipide nanopartikler).

Elasomeran er en enkelttrådet, 5'-avkortet m-RNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilhørende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 (original) virusspike protein (S).

Imelasomeran er en enkelttrådet, 5'-avkortet m-RNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilhørende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 (Omicron BA.1) virusspike protein (S).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon
Hvit til off-white dispersjon (pH: 7,0–8,0).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-virus hos personer i alderen 6 år eller eldre som tidligere har fått minst den første vaksinasjonsserien mot covid-19 (se pkt. 4.2 og 5.1).

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

12 år eller eldre

Dosen med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er 0,5 ml gitt intramuskulært.

6 år til og med 11 år

Dosen med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er 0,25 ml gitt intramuskulært.

Der bør være et intervall på minst 3 måneder mellom administrering av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og den forrige dosen av en covid-19-vaksine.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er kun indisert til individer som tidligere har fått minst primærvaksinasjonsserien mot covid-19.

For informasjon om primærvaksinasjonsserien for personer fra 6 år og eldre, se preparatomtalen for Spikevax 0,2 mg/ml injeksjonsvæske, dispersjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal administreres intramuskulært. Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruksjon av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet og anafylaksi

Det er rapportert anafylaksi hos personer som har fått Spikevax (original). Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det inntreffer en anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Nøye observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsen. Påfølgende doser av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 skal ikke gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Spikevax (original).

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsen med Spikevax (original).

Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsen, og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen, og oftere hos yngre menn (se pkt. 4.8). Risikoprofilen ser ut til å være lik for den andre og den tredje dosen.

Tilgjengelige data viser at forløpet til myokarditt og perikarditt etter vaksineringsen ikke er forskjellig fra myokarditt og perikarditt generelt.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerte bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustethet eller hjertebank etter vaksineringsen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilasjon eller stressrelaterte reaksjoner, kan forekomme i forbindelse med vaksinerings som en psykogen respons på nål-injeksjonen. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksinasjon skal utsettes hos personer som lider av akutt alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (slik som hemofili), da blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrering hos disse personene.

Kapillært lekkasjesyndrom (Capillary leak syndrome, CLS) oppblussing

Noen få tilfeller av oppblussing av kapillært lekkasjesyndrom (CLS) har blitt rapportert i løpet av de første dagene etter vaksinasjon med Spikevax (original). Helsepersonell må være klar over tegn og symptomer på CLS for å raskt kunne diagnostisere og behandle tilstanden. For personer som tidligere har hatt CLS, bør vaksinasjonen planlegges i samarbeid med relevante medisinske eksperter.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 har ikke blitt vurdert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, da dette fortsatt blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinsens effekt

Som med alle vaksiner vil vaksinerings med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) og er så godt som «natriumfri».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrering av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ennå ingen data på bruk av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med Spikevax (original) i løpet av andre og tredje trimester, har derimot ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinering i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Siden forskjeller mellom vaksinerne er begrenset til piggproteinsekvensen og det ikke finnes noen klinisk betydningsfulle forskjeller i reaktogenisitet, kan Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 gis under graviditet.

Amming

Det er ennå ingen data på bruk av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 under amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes, er derimot forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med Spikevax (original), har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kan benyttes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av virkningene nevnt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Voksne

Sikkerheten til Spikevax (original) ble evaluert i en pågående fase 3 randomisert, placebokontrollert, observatør blind klinisk studie som ble gjennomført i USA som involverte 30 351 deltakere på 18 år og eldre som mottok minst én dose av Spikevax (original) (n=15 185) eller placebo (n=15 166) (NCT04470427). Ved tidspunktet for vaksinering var den gjennomsnittlige alderen på populasjonen 52 år (område 18–95); 22 831 (75,2 %) av deltakerne var mellom 18 og 64 år, og 7520 (24,8 %) av deltakerne var 65 år og eldre.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var smerter på injeksjonsstedet (92 %), fatigue (utmattelse) (70 %), hodepine (64,7 %), myalgi (61,5 %), artralgi (46,4 %), frysninger (45,4 %), kvalme/oppkast (23 %), aksillær hevelse/ømhøhet (19,8 %), feber (15,5 %), hevelse på injeksjonsstedet (14,7 %) og rødhet (10 %). Bivirkninger var vanligvis av mild til moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinering. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Generelt sett var det en høyere forekomst av noen bivirkninger i de yngre aldersgruppene: forekomsten av aksillær hevelse/ømhøhet, utmattelse, hodepine, myalgi, artralgi, frysninger, kvalme/oppkast og feber var høyere hos voksne i alderen fra 18 til <65 år enn de som var i alderen 65 år og høyere. Lokale og systemiske bivirkninger ble hyppigere rapportert etter dose 2 enn etter dose 1.

Ungdom i alderen 12 til og med 17 år

Sikkerhetsdata for Spikevax (original) hos ungdom ble samlet inn i en pågående fase 2/3 randomisert, placebokontrollert, observatørblind klinisk studie med flere deler i USA. Den første delen involverte 3726 deltakere i alderen 12 til 17 år som fikk minst én dose Spikevax (original) (n=2486) eller placebo (n=1240) (NCT04649151). Demografiske egenskaper var lignende blant deltakere som fikk Spikevax (original) og de som fikk placebo.

Den hyppigste bivirkningen hos ungdom i alderen 12 til 17 år var smerte på injeksjonsstedet (97 %), hodepine (78 %), utmattelse (75 %), myalgi (54 %), frysninger (49 %), aksiliær hevelse/ømhhet (35 %), artralgi (35 %), kvalme/oppkast (29 %), hevelse på injeksjonsstedet (28 %), erytem på injeksjonsstedet (26 %) og feber (14 %).

Denne studien gikk over til å bli en åpen fase 2/3-studie der 1346 deltaker fra 12 år til og med 17 år fikk en boosterdose med Spikevax minst 5 måneder etter den andre dosen av den første serien. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert i den åpne delen av studien.

Barn fra 6 år til og med 11 år

Sikkerhetsdata for Spikevax (original) hos barn ble samlet inn i en pågående fase 2/3 todelt randomisert, observatørblind klinisk studie utført i USA og Canada (NCT04796896). Del 1 er en åpen fase av studien for sikkerhet, dosevalg og immunogenisitet og inkluderte 380 deltakere i alderen 6 år til 11 år som fikk minst 1 dose (0,25 ml) Spikevax (original). Del 2 er den placebokontrollerte fasen for sikkerhet og inkluderte 4016 deltakere i alderen 6 år til 11 år som fikk minst én dose (0,25 ml) Spikevax (original) (n=3012) eller placebo (n=1004). Ingen deltakere i del 1 deltok i del 2. Demografiske kjennetegn var like blant deltakerne som fikk Spikevax (original) og de som fikk placebo.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 6 år til 11 år etter administrering av den første serien (i del 2) var smerter på injeksjonsstedet (98,4 %), utmattelse (73,1 %), hodepine (62,1 %), myalgi (35,3 %), frysninger (34,6 %), kvalme/oppkast (29,3 %), hevelse/ømhhet i armhulen (27,0 %), feber (25,7 %), erytem på injeksjonsstedet (24,0 %), hevelse på injeksjonsstedet (22,3 %) og artralgi (21,3 %).

Studieprotokollen ble endret til å inkludere en åpen fase med boosterdose, som inkluderte 1294 deltakere i alderen 6 år til og med 11 år, som fikk en boosterdose med Spikevax minst 6 måneder etter den andre dosen av den første serien. Ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert i den åpne delen av studien.

Barn fra 6 måneder til og med 5 år

En pågående fase 2/3 randomisert, placebo-kontrollert, observatør-blind studie for å evaluere sikkerhet, tolerabilitet, reaktogenisitet og effekten til Spikevax ble utført i USA og Canada. Denne studien involverte 10 390 deltakere i alderen 6 måneder til 11 år som fikk minst én dose Spikevax (n=7798) eller placebo (n=2592).

Studien innmeldte barn i 3 aldersgrupper: 6 år til 11 år; 2 år til 5 år og 6 måneder til 23 måneder. Denne pediatrike studien involverte 6388 deltakere i alderen 6 måneder til 5 år som fikk minst én dose Spikevax (n=4791) eller placebo (n=1597). Demografiske egenskaper var lignende mellom deltakere som fikk Spikevax og de som fikk placebo.

I denne kliniske studien var bivirkningene hos deltakere i alderen 6 måneder til 23 måneder etter administrering av den første serien irritabilitet/gråting (81,5 %), smerter på injeksjonsstedet (56,2 %), søvnighet (51,1 %), tap av appetitt (45,7 %), feber (21,8 %), hevelse på injeksjonsstedet (18,4 %), erytem på injeksjonsstedet (17,9 %) og hevelse/ømhhet i armhulen (12,2 %).

Bivirkningene hos deltakere i alderen 24 til 36 måneder etter administrering av den første serien var smerter på injeksjonsstedet (76,8 %), irritabilitet/gråting (71,0 %), søvnighet (49,7 %), tap av appetitt (42,4 %), feber (26,1 %), erytem på injeksjonsstedet (17,9 %), hevelse på injeksjonsstedet (15,7 %) og hevelse/ømhhet i armhulen (11,5 %).

Bivirkningene hos deltakere i alderen 37 måneder til 5 år etter administrering av den første serien var smerter på injeksjonsstedet (83,8 %), tretthet (61,9 %), hodepine (22,9 %), myalgi (22,1 %), feber (20,9 %), frysninger (16,8 %), kvalme/oppkast (15,2 %) hevelse/ømhøet i armhøulen (14,3 %), artralgi (12,8 %), erytem på injeksjonsstedet (9,5 %) og hevelse på injeksjonsstedet (8,2 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen nedenfor er basert på data generert i flere placebokontrollerte, kliniske studier:

- 30 351 voksne i alderen ≥ 18 år
- 3726 ungdom i alderen 12 år til 17 år
- 4002 barn i alderen 6 år til 11 år
- 6388 barn i alderen 6 måneder til 5 år
- og erfaring etter markedsføring.

Rapporterte bivirkninger er opplistet i henhold til følgende frekvenskonvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert fallende etter alvorlighetsgrad (Tabell 2).

Tabell. 2: Bivirkninger fra Spikevax (original) kliniske studier og erfaring etter godkjenning hos barn og individer i alderen 6 måneder og eldre.

MedDRA-organklasser	Hypighet	Bivirkning(er)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Lymfadenopati*
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaksi Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt†
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Irritabilitet/gråting†
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine Søvnighet†
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktsparalyse‡**‡ Hypoestesi Parestesi
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt Perikarditt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme/oppkast
	Vanlige	Diaré
	Sjeldne	Magesmerter§
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlig	Urticaria¶
	Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi Atralgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsbl�dning#
	Svært vanlige	Smerte på injeksjonsstedet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue (utmattelse) Frysninger Pyreksi Hevelse på injeksjonsstedet Erythem på injeksjonsstedet
	Vanlige	Urtikaria på injeksjonsstedet Utslett på injeksjonsstedet Forsinket reaksjon på injeksjonsstedet♣
	Mindre vanlige	Pruritus på injeksjonsstedet
	Sjeldne	Hevelse i ansiktet♥
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet

*Lymfadenopati ble registrert som aksillær lymfadenopati på samme side på injeksjonsstedet. Andre lymfeknuter (f.eks. cervikal, supraklavikulær) var påvirket i noen tilfeller.

†Observert i den pediatrike populasjonen (i alderen 6 måneder til 5 år).

‡Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden ble akutt periferisk ansiktsparalyse (eller parese) rapportert av tre deltakere i Spikevax-gruppen og én deltaker i placebogruppen. Start hos vaksinegruppedeltakerne var 22 dager, 28 dager og 32 dager etter dose 2.

§Magesmerter ble observert i pediatrik populasjon (6 til 11 år): 0,2 % i Spikevax-gruppen og 0 % i placebo-gruppen.

¶ Urticaria har vært observert med enten akutt inntreden (innen få dager etter vaksinerings) eller forsinket inntreden (opptil maksimalt to uker etter vaksinerings).

#De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

♣ Median tid til inntreden var 9 dager etter den første injeksjonen, og 11 dager etter den andre injeksjonen. Median varighet var 4 dager etter den første injeksjonen, og 4 dager etter den andre injeksjonen.

♥ Det var to alvorlige hendelser av ansiktshvelse hos vaksinemottakere med en historikk av injeksjon av dermatologiske fillere. Start av hevvelsen ble rapportert på henholdsvis dag 1 og dag 3 etter vaksinerings.

Reaktogenisiteten og sikkerhetsprofilen hos 343 forsøkspersoner som mottok Spikevax (original), som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline, var sammenlignbar med den hos forsøkspersoner som var seronegative for SARS-CoV-2 ved baseline.

Voksne (oppfriskningsdose)

Sikkerheten, reaktogenisiteten og immunogenisiteten til en oppfriskningsdose av Spikevax (original) blir evaluert i en pågående fase 2, randomisert, observatørblind, placebokontrollert, dosebekreftende studie hos deltakere 18 år og eldre (NCT04405076). I denne studien fikk 198 deltakere to doser (0,5 ml, 100 mikrogram med 1 måneds mellomrom) av Spikevax (original)-vaksinens første serie. I en åpen fase av denne studien fikk 167 av disse deltakerne en enkelt boosterdose (0,25 ml, 50 mikrogram) minst 6 måneder etter å ha mottatt den andre dosen i den første serien. Den etterspurte bivirkningsprofilen for oppfriskningsdosen (0,25 ml, 50 mikrogram) var lik den etter den andre dosen i den første serien.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (oppfriskningsdose)

Sikkerheten, reaktogenisiteten og immunogenisiteten til en oppfriskningsdose av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 blir evaluert i en pågående fase 2/3 åpen studie hos deltakere 18 år og eldre (mRNA-1273-P205). I denne studien fikk 437 deltakere Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogram oppfriskningsdose og 377 deltakere fikk Spikevax (original) 50 mikrogram oppfriskningsdose.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hadde en reaktogenisetsprofil lignende Spikevax (original) oppfriskningsdosen når gitt som en andre oppfriskningsdose. Frekvensen av bivirkninger etter immunisering med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 var også lignende eller lavere i forhold til den til en første oppfriskningsdose av Spikevax (original) (50 mikrogram) og i forhold til den andre dosen av den primære Spikevax (original)-serien (100 mikrogram). Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Spikevax (original) er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Spikevax (original). En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 1,316 (95 % KI 1,299–1,333) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12–29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 1,88 (95 % KI 0,956–2,804) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16–24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet, [og inkludere batch/dosenummer hvis tilgjengelig](#).

Norge

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

I tilfelle overdose anbefales overvåkning av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksine, andre virusvaksiner, ATC-kode: J07BX03

Virkningsmekanisme

Både Spikevax (elasomeran) og Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) inneholder mRNA formulert i lipidnanopartikler. mRNA koder for SARS-CoV-2 spike-protein i full lengde, modifisert med 2 prolin-substitusjoner innenfor heptad-repetisjon 1-domenet (S-2P) for å stabilisere spike-proteinet i en prefusjonskonformasjon. Etter intramuskulær injeksjon tar celler på injeksjonsstedet og de drenerende lymfeknutene opp lipidnanopartikkelen, noe som sikrer effektiv levering av mRNA-sekvensen i celler for translasjon til virusprotein. Levert mRNA går ikke inn i cellekjernen eller interagerer med genomet, er ikke-repliserende og uttrykkes kortvarig hovedsakelig av dendrittiske celler og subkapsulære sinusmakrofager. Det uttrykte membranbundne spike-proteinet i SARS-CoV-2 gjenkjennes så av immunceller som et fremmed antigen. Dette utløser både T-celle- og B-celle-responser for å generere nøytraliserende antistoffer, som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Klinisk effekt

Immunogenisitet hos voksne – etter Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oppfriskningsdose (0,5 ml; 25 mikrogram/25 mikrogram)

Sikkerheten, reaktogenisiteten og immunogenisiteten til en oppfriskningsdose av Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 blir evaluert i en pågående fase 2/3 åpen studie hos deltakere 18 år og eldre (mRNA-1273-P205). I denne studien fikk 437 deltakere Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogram oppfriskningsdose og 377 deltakere fikk Spikevax (original) 50 mikrogram oppfriskningsdose.

Studiens P205 del G evaluerte sikkerheten, reaktogenisiteten og immunogenisiteten til Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 når administrert som en andre oppfriskningsdose til voksne som tidligere hadde fått 2 doser med Spikevax (original) (100 mikrogram) som en første serie og en oppfriskningsdose av Spikevax original (50 mikrogram) minst 3 måneder forut for inkludering. I P205 del F fikk studiedeltakere Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 mikrogram/25 mikrogram) som en andre oppfriskningsdose, og del G-gruppen fungerer som en komparatorgruppe i studien, men ikke samtidig med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-gruppen.

I denne studien var den primære immunogenisitsanalysen basert på det primære immunogenisitssettet som inkluderer deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon ved baseline (før oppfriskningsdosen). I den primære analysen var de originale SARS-CoV-2 estimerte nøytraliserende, antistoff geometriske gjennomsnittstitre (GMT) og tilsvarende 95 % KI 6422,3 (5990,1; 6885,7) og 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dager etter oppfriskningsdosene av henholdsvis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og Spikevax (original). Disse GMT-ene representerer forholdet mellom responsen til Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kontra Spikevax (original) mot den opprinnelige stammen til SARS CoV-2 (D614G). GMR-et (97,5 % KI) var 1,22 (1,08; 1,37) og oppfylte det forhåndsdefinerte ikke-underlegenheitskriteriet (nedre grense for 97,5 % KI $\geq 0,67$).

De estimerte dag 29 nøytraliserende antistoff GMT-ene mot Omicron, BA.1 var 2479,9 (2264,5; 2715,8) og 1421,2 (1283,0; 1574,4) i oppfriskningsgruppene, henholdsvis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og Spikevax (original), og GMR-et (97,5 % KI) var 1,75 (1,49; 2,04), som oppfylte det forhåndsdefinerte overlegenheitskriteriet (nedre grense for KI > 1).

Klinisk effekt hos voksne

Studien på voksne var en randomisert, placebokontrollert, observatørblind fase 3 klinisk studie (NCT04470427) som ekskluderte personer med nedsatt immunforsvar eller som hadde mottatt immunsuppressiva innenfor 6 måneder, samt deltakere som var gravide eller hadde en kjent historikk med SARS-CoV-2-infeksjon. Deltakere med stabil hiv-sykdom ble ikke ekskludert. Influensavaksiner kunne administreres 14 dager før eller 14 etter enhver dose med Spikevax (original). Deltakerne skulle også ha et minimum intervall på 3 måneder etter mottak av blod-/plasmaprodukter eller immunglobuliner før studien for å motta enten placebo eller Spikevax (original).

Til sammen 30 351 pasienter ble fulgt opp median 92 dager (spenn: 1–122) for utvikling av covid-19-sykdom.

Primæreffektanalyse-populasjonen (referert til som Per protokoll-sett eller PPS), omfattet 28 207 pasienter som fikk enten Spikevax (original) (n=14 134) eller placebo (n=14 073) og hadde en negativ baseline SARS-CoV-2-status. PPS-studiepopulasjonen inkluderte 47,4 % kvinner, 52,6 % menn, 79,5 % hvite, 9,7 % svarte, 4,6 % asiater og 6,2 % andre. 19,7 % av deltakerne ble identifisert som latinamerikanere. Medianalder på deltakere var 53 år (spenn: 18–94). Et doseringsvindu på -7 til +14 dager for administrering av den andre dosen (planlagt ved dag 29) var tillatt for inkludering i PPS. 98 % av vaksinemottakere mottok den andre dosen 25 til 35 dager etter dose 1 (tilsvarende -3 til +7 dager rundt 28-dagersintervallet)

Covid-19-tilfellene ble bekreftet av Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT PCR) og av en Clinical Adjudication Committee. Vaksineeffekt totalt og etter aldersgrupper er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Vaksineeffektanalyse: bekreftet covid-19[#]uten hensyn til alvorlighet med oppstart 14 dager etter 2. dose – per protokoll-sett

Aldersgruppe (år)	Spikevax (original)			Placebo			% Vaksineeffekt (95 % KI)*
	Pasienter N	Covid-19-tilfeller n	Insidenshyppighet av covid-19 per 1000 person-år	Pasienter N	Covid-19-tilfeller n	Insidenshyppighet av covid-19 per 1000 person-år	

Totalt (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	941 (89,3; 96,8)**
18 til <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 til <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: symptomatisk covid-19 krever positivt RT-PCR-resultat og minst 2 systemiske symptomer eller 1 respirasjonssymptom. Tilfeller med oppstart 14 dager etter 2. dose.

*Vaksineeffekt og 95 % konfidensintervall (KI) fra stratifisert Cox proportional hazard model

** KI ikke justert for multiplisitet. Multiplisitet-justerte statistiske analyser ble utført i en interimanalyse som er basert på færre covid-19-tilfeller, ikke rapportert her.

Blant alle pasienter i PPS ble det ikke rapportert noen tilfeller av alvorlig covid-19 i vaksinegruppen sammenlignet med 30 tilfeller i placebogruppen. Av de 30 deltakerne med alvorlig sykdom, ble 9 sykehusinnlagt, 2 av disse ble innlagt ved intensivavdelingen. De fleste av de resterende alvorlige tilfellene oppfylte kun SpO2-kriteriet for alvorlig sykdom (≤ 93 % på romluft).

Vaksineeffekten til Spikevax (original) for å forhindre covid-19, uansett tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (fastsatt ved baselinjeserologi og nasofarygal swab-test) fra 14 dager etter dose 2, var 93,6 % (95 % konfidensintervall 88,6, 96,5 %)

I tillegg viste undergruppeanalyser av primært effektendepunkt lignende punktestimater for effekt uansett kjønns-, rase- og etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Immunogenisitet hos voksne – etter oppfriskningsdosen (0,25 ml, 50 mikrogram)

Sikkerheten, reaktogenisiteten og immunogenisiteten til en oppfriskningsdose av Spikevax (original) evalueres i en pågående fase 2, randomisert, observatørblind, placebokontrollert, dosebekreftelsesstudie med deltakere på 18 år og eldre (NCT04405076). I denne studien mottok 198 deltakere to doser (0,5 ml, 100 mikrogram med 1 måneds mellomrom) av den primære Spikevax (original) vaksineserien. I en åpen fase av denne studien mottok 149 av disse deltakerne (per protokollsett) en enkel oppfriskningsdose (0,25 ml, 50 mikrogram) minst 6 måneder etter mottak av den andre dosen i den primære serien. En enkel oppfriskningsdose (0,25 ml, 50 mikrogram) viste et resultat på geometric mean fold rise (GMFR) på 12,99 % (95 % KI, 11,04; 15,29) i nøytraliserende antistoffer fra før oppfriskningsdosen sammenlignet med 28 dager etter oppfriskningsdosen. GMFR i nøytraliserende antistoffer var 1,53 (95 % KI: 1,32; 1,77) sammenlignet med 28 dager etter dose 2 (første serie) til 28 dager etter oppfriskningsdosen.

Immunogenisitet av en boosterdose etter primærvaksinasjon med en annen autorisert covid-19-vaksine hos voksne

Sikkerhet og immunogenisitet til en heterolog booster med Spikevax (original) ble studert i en undersøker-initiert studie med 154 deltakere. Minste tidsintervall mellom førsteserier med en vektorbasert eller RNA-basert covid-19-vaksine og oppfriskningsinjeksjon med Spikevax (original) var 12 uker (intervall: 12 uker til 20,9 uker). Dosen som ble brukt for å øke i denne studien, var 100 mikrogram. Nøytraliserende antistofftiter målt ved en pseudovirusnøytraliseringsanalyse ble vurdert på dag 1 før administrering og på dag 15 og dag 29 etter booster-dosen. En boosterrespons ble påvist uavhengig av primærvaksinasjon.

Kun kortsiktige immunogenisitetsdata er tilgjengelige; langtidsbeskyttelse og immunologisk hukommelse er foreløpig ukjent.

Sikkerhet og immunogenisitet av syv covid-19-vaksiner som en tredje dose (oppfriskning) i Storbritannia

COV-BOOST er en multisenter, randomisert fase 2 undersøker-initiert studie av tredje dose oppfriskningsvaksinasjon mot covid-19 med en undergruppe for å undersøke detaljert immunologi. Deltakerne var voksne i alderen 30 år eller eldre, med god fysisk helse (milde til moderate godt kontrollerte komorbiditeter var tillatt), som hadde fått to doser av enten Pfizer–BioNTech eller Oxford–AstraZeneca (første dose i desember 2020, januar 2021) eller februar 2021), og som hadde minst 84 dager etter andre dose ved registreringstidspunktet. Spikevax (original) forsterket antistoff- og nøytraliserende responser og ble godt tolerert uavhengig av prime-serien. Dosen som ble brukt for å øke i denne studien, var 100 mikrogram. Nøytraliserende antistofftiter målt ved en pseudovirusnøytraliseringsanalyse ble vurdert på dag 28 etter oppfriskningsdosen.

Pre-boost og post-boost nøytraliserende antistoff mot B.1.617.2 (Delta)-varianten hos voksne

Resultater av pseudovirus-nøytraliseringsanalysen (PsVNA) mot B.1.617.2 (Delta) varianten bestemt pre-boost og på dag 29 etter booster viste at administrering av en oppfriskningsdose av Spikevax (original) (0,25 ml, 50 mikrogram) hos voksne fremkalte en 17 ganger økning i nøytraliserende antistoffer mot Delta-varianten sammenlignet med pre-boost-nivåer (GMFR = 17,28; 95 % KI: 14,38; 20,77; n=295).

Klinisk effekt hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år

Ungdomsstudien er en pågående fase 2/3 randomisert, placebokontrollert, observatør blind klinisk studie (NCT04649151) for å evaluere sikkerheten, reaktogenisiteten og effekten av Spikevax (original) hos ungdom i alderen 12 til 17 år. Deltakere med en kjent historie med SARS-CoV-2-infeksjon ble utelukket fra studien. Til sammen 3732 deltakere ble randomisert 2:1 for å få 2 doser Spikevax (original) eller placebo (natriumkloridløsning) med 1 måneds mellomrom.

En sekundær effektsanalyse ble utført hos 3181 deltakere som fikk 2 doser av enten Spikevax (original) (n=2139) eller placebo (n=1042) og hadde en negativ baseline SAR-CoV-2-status i Per Protocol Set [Per protokoll-sett]. Mellom deltakere som fikk Spikevax (original) og de som fikk placebo, var det ingen merkbar forskjell i demografi eller eksisterende medisinske tilstander.

Covid-19 ble definert som symptomatisk covid-19 som krever positivt RT-PCR-resultat og minst 2 systemiske symptomer eller respiratoriske symptomer. Tilfeller starter 14 dager etter den andre dosen.

Det var null symptomatiske covid-19 tilfeller i Spikevax (original)-gruppen og 4 symptomatiske covid-19 tilfeller i placebogruppen.

Immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 17 år – etter første vaksineringsdose med Spikevax

En ikke-overlegenhetsanalyse som evaluerte SARS-CoV-2 50 % nøytraliserende titer- og seroresponser 28 dager etter dose 2 ble utført Per protokoll-immunogenisitetsundergruppe av ungdom i alderen 12 til 17 år (n=340) i ungdomsstudien og i deltakere i alderen 18 til 25 år (n=296) i den voksne studien. Forsøkspersoner hadde ingen immunitets- eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon ved baseline. Det geometriske gjennomsnittsforkholdet (GMR) av de nøytraliserende titere hos ungdom i alderen 12 til 17 år sammenlignet med de i alderen 18 til 25 år var 1,08 (95 % KI: 0,94; 1,24). Forskjellen i seroresponsrate var 0,2 % (95 % KI: -1,8; 2,4). Ikke-overlegenheitskriterier (nedre grensen for 95 % KI for GMR >0,67 og nedre grensen for 95 % KI av seroresponsrateforskjellen >-10 %) ble oppfylt.

Immunogenisitet hos ungdom fra 12 år til og med 17 år – etter boosterdose med Spikevax (original)

Det primære immunogenisitetsmålet for boosterfasen i denne studien var å utlede boosterdosens effekt hos deltakere fra 12 år til og med 17 år, ved å sammenligne immunrespons etter boosterdosen (dag 29) med immunrespons oppnådd etter dose 2 av den første serien (dag 57) hos unge voksne (18 til 25 år) i voksenstudien. Effekten til boosterdosen med 50 mikrogram Spikevax bekreftes hvis immunresponsen etter boosterdosen (nAb geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon [GMC] og seroresponsrate [SRR]) oppfylte forhåndsspesifiserte kriterier for ikke-underlegenhet (for både GMC og SRR), sammenlignet med de som ble målt etter at den første serien med 100 mikrogram Spikevax var fullført av en undergruppe unge voksne (18 til 25 år) i den pivotale effektstudien med voksne.

I en åpen fase av denne studien fikk deltakere fra 12 år til og med 17 år en enkelt boosterdose minst 5 måneder etter at den første serien var fullført (to doser med 1 måneds mellomrom. Den primære immunogenisistetsanalyse-populasjonen inkluderte 257 deltakere med boosterdose i denne studien og en tilfeldig undergruppe med 295 deltakere fra studien med unge voksne (alder ≥ 18 til ≤ 25 år) som tidligere fullførte en første vaksinasjonsserie med to doser Spikevax med 1 måneds mellomrom.. Begge deltakergruppene som ble inkludert i analysepopulasjonen, hadde ingen serologiske eller virologiske bevis på SARS-CoV-2-infeksjon henholdsvis før den første dosen i den første serien eller før booster dosen.

GMR for booster dosen til ungdom på dag 29 GMC sammenlignet med unge voksne: GMR på dag 57 var 5,1 (95 % KI: 4,5, 5,8), og oppfylte kriteriene for ikke-underlegenhet (dvs. lavere binding av det 95 % KI $>0,667$ ($1/1,5$); punktestimat $\geq 0,8$); SRR-forskjellen var 0,7 % (95 % KI: -0,8, 2,4), og oppfylte kriteriene for ikke-underlegenhet (lavere binding av de 95 % av SRR-forskjellen >-10 %).

Hos de 257 deltakerne var nAb GMC før booster (boosterdose-dag 1) 400,4 (95 % KI: 370,0, 433,4); på BD-dag 29, GMC var 7172,0 (95 % KI: 6610,4, 7781,4). GMC etter booster (boosterdose-dag 29) økte ca. 18 ganger fra GMC før booster, og viste potensen til booster dosen for ungdom. SRR var 100 (95 % KI: 98,6 100,0).

De forhåndsspesifiserte kriteriene for det primære immunogenisitet målet ble oppfylt, og dermed kunne vaksinens effekt utledes fra voksenstudien.

Klinisk effekt hos barn i alderen 6 år til og med 11 år

Den pediatrike studien er en pågående fase 2/3 randomisert, placebokontrollert, observatørblind, klinisk studie for å evaluere sikkerheten, reaktogenisiteten og effekten til Spikevax (original) hos barn i alderen 6 år til 11 år i USA og Canada (NCT04796896). Deltakere med en kjent historie med SARS-CoV-2-infeksjon ble ekskludert fra studien. Totalt 4011 deltakere ble randomisert 3:1 for å motta 2 doser Spikevax (original) eller saltvannsplacebo med 1 måneds mellomrom.

En sekundær effektanalyse som evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller frem til dataavbruddsdatoen 10. november 2021 ble utført hos 3497 deltakere som fikk to doser (0,25 ml ved 0 og 1 måned) av enten Spikevax (original) (n=2644) eller placebo (n=853), og hadde en negativ baseline SARS-CoV-2-status i Per protokoll-sett. Mellom deltakere som fikk Spikevax (original) og de som fikk placebo, var det ingen merkbare forskjeller i demografi.

Covid-19 ble definert som symptomatisk covid-19 som krever positivt RT-PCR-resultat og minst 2 systemiske symptomer eller 1 luftveissymptom. Tilfeller som starter 14 dager etter den andre dosen.

Det var tre tilfeller av covid-19 (0,1 %) i Spikevax (original)-gruppen og fire tilfeller av covid-19 (0,5 %) i placebogruppen.

Immunogenisitet hos barn i alderen 6 år til og med 11 år

En analyse som evaluerte SARS-CoV-2 50 % nøytraliserende titere og seroresponsrater 28 dager etter dose 2 ble utført i en undergruppe av barn i alderen 6 år til 11 år (n=319) i den pediatrike studien og hos deltakere i alderen 18 til 25 år (n=295) i voksenstudien. Forsøkspersonene hadde ingen immunologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon ved baseline. GMR for nøytraliserende antistofftitere hos barn i alderen 6 år til 11 år sammenlignet med 18- til 25-åringer var 1,239 (95 % KI: 1,072; 1,432). Forskjellen i seroresponsrate var 0,1 % (95 % KI: -1,9; 2,1). Ikke-overlegenheitskriterier (nedre grense for 95 % KI for GMR $>0,67$ og nedre grense for 95 % KI av seroresponsrateforskjell >-10 %) ble oppfylt.

Immunogenisitet hos barn fra 6 år til og med 11 år – etter boosterdose med Spikevax (original)

Det primære immunogenisitet målet for boosterfasen i denne studien var å utlede booster dosens effekt hos deltakere fra 6 år til og med 11 år, ved å sammenligne immunrespons etter booster dosen (dag 29) med immunrespons oppnådd etter dose 2 av den første serien (dag 57) hos unge voksne (18 til 25 år) i den studien, der 93 % effekt ble demonstrert. Effekten til booster dosen med 25 mikrogram Spikevax

bekreftes hvis immunresponsen etter booster-dosen (nøytraliserende antistoff [nAb] geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon [GMC] og seroresponsrate [SRR]) oppfylte forhåndsspesifiserte kriterier for ikke-underlegenhet (for både GMC og SRR), sammenlignet med de som ble målt etter at den første serien med 100 mikrogram Spikevax var fullført av en undergruppe unge voksne (18 til 25 år) i den pivotale effektstudien med voksne.

I en åpen fase av denne studien fikk deltakere fra 6 år til og med 11 år en enkelt booster-dose minst 6 måneder etter at den første serien var fullført (to doser med 1 måneds mellomrom. Den primære immunogenisistetsanalyse-populasjonen inkluderte 95 deltakere med booster-dose i alderen 6 til og med 11 år og en tilfeldig undergruppe med 295 deltakere fra studien med unge voksne som fikk to doser Spikevax med 1 måneds mellomrom.. Begge deltakergruppene som ble inkludert i analysepopulasjonen, hadde ingen serologiske eller virologiske bevis på SARS-CoV-2-infeksjon henholdsvis før den første dosen i den første serien eller før booster-dosen.

Hos de 95 deltakerne var GMC på booster-dose-dag 29 5847,5 (95 % KI: 4999,6, 6839,1). SRR var 100 (95 % KI: 95,9, 100,0). nAb-nivåer i serum hos barn fra 6 til og med 11 år i per protokoll-immunogenisistetsundergruppen med negativ SARS-CoV-2-status før booster og sammenligningen med dem for unge voksne (18 til 25 år) ble studert. GMR for booster-dosens GMC på dag 29 sammenlignet med GMC på dag 57 var 4,2 (95 % KI [3,5, 5,0]), og oppfylte kriteriene for ikke-underlegenhet (dvs. lavere binding av det 95 % KI >0,667 (1/1,5); SRR-forskjellen var 0,7 % (95 % KI: -3,5, 2,4), og oppfylte kriteriene for ikke-underlegenhet (lavere binding av de 95 % av SRR-forskjellen >-10 %).

De forhåndsdefinerte kriteriene for det primære immunogenisistetsmålet ble oppfylt. Effekten av booster-dosen ble således utledet. Den raske tilbakekallingsresponsen som vist innen 4 uker etter booster-dose, er bevis for den robuste primingen som indueres av den første serien med Spikevax.

Nøytraliserende antistoff mot B.1.617.2 (Delta)-varianten hos barn i alderen 6 til 11 år

Serumprøver av immunogenisistetsundergruppen per protokoll (n=134) av den pågående pediatrike studien oppnådd ved baseline og på dag 57 ble testet i en PsVNA basert på B.1.617.2 (Delta)-varianten. Hos barn i alderen 6 til 11 år var GMFR fra baseline til D57 81,77 (95 % KI: 70,38; 95,00) for Delta-varianten (målt ved PsVNA). Videre oppfylte 99,3 % av barna definisjonen av serorespons.

Klinisk effekt hos barn i alderen 6 måneder til og med 5 år

En pågående fase 2/3 studie ble utført for å evaluere sikkerhet, tolerabilitet, reaktogenisitet og effekt av Spikevax hos friske barn i alderen 6 måneder til 11 år. Studien innmeldte barn i 3 aldersgrupper: 6 år til 11 år; 2 år til 5 år og 6 måneder til 23 måneder.

En deskriptiv effektanalyse som evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller frem til avbruddsdatoen den 21. februar 2022 ble utført hos 5 476 deltakere i alderen 6 måneder til 5 år som fikk to doser (ved 0 og 1 måned) av enten Spikevax (n=4105) eller placebo (n=1371) og hadde en negativ baseline SARS-CoV-2-status (referert til som Per protokoll-sett for effekt). Mellom deltakere som fikk Spikevax og de som fikk placebo, var det ingen merkbare forskjeller i demografi.

Median varighet på effektoppfølging etter dose 2 var 71 dager for deltakere i alderen 2 år til 5 år og 68 dager for deltakere i alderen 6 måneder til 23 måneder.

Vaksineeffekt i denne studien ble observert i perioden da B.1.1.529 (Omicron)-varianten var den dominerende varianten som sirkulerte.

Vaksineeffekt i del 2 for Per protokoll-sett for effekt for covid-19-tilfeller 14 dager eller mer etter dose 2 ved å bruke «covid-19 P301-kasusdefinisjon» (dvs. definisjonen som brukes i den sentrale effektstudien hos voksne) var 36,8 % (95 % KI: 12,5; 54,0) for barn i alderen 2 år til 5 år og 50,6 % (95 % KI: 21,4; 68,6) for barn i alderen 6 måneder til 23 måneder.

Immunogenisitet hos barn i alderen 6 måneder til og med 5 år

For barn i alderen 2 år til 5 år demonstrerte sammenligning av dag 57 nøytraliserende antistoffresponser i denne del 2 Per protokoll-immunogenisitetsundergruppe (n=264; 25 mikrogram) med de for ungdom (n=295; 100 mikrogram) en GMR på 1,014 (95 % KI: 0,881; 1,167), som møtte suksesskriteriene for ikke-overlegenhet (dvs. nedre grensen for 95 % KI for GMR $\geq 0,67$; punktestimater $\geq 0,8$). Geometric mean fold rise (GMFR) fra baseline til dag 57 for disse barna var 183,3 (95 % KI: 164,03; 204,91). Forskjell i seroresponserater (SRR) mellom spedbarn/småbarn og ungdom var -0,4 % (95 % KI: -2,7 %; 1,5 %), og møter også suksesskriteriene for ikke-overlegenhet (nedre grensen for 95 % KI for forskjellen i seroresponserate > -10 %).

For spedbarn og småbarn i alderen 6 måneder til 23 måneder demonstrerte sammenligning av dag 57 nøytraliserende antistoffresponser i denne del 2 Per protokoll-immunogenisitetsundergruppe (n=230; 25 mikrogram) med de for ungdom (n=295; 100 mikrogram) en GMR på 1,280 (95 % KI: 1,115; 1,470), som oppfyller suksesskriteriene for ikke-underlegenhet (dvs. nedre grensen for 95 % KI for GMR $\geq 0,67$; punktestimater $\geq 0,8$). Forskjell i seroresponserater (SRR) mellom spedbarn/småbarn og ungdom var 0,7 % (95 % KI: -1,0 %; 2,5 %), og møter også suksesskriteriene for ikke-underlegenhet (nedre grensen for 95 % KI for forskjellen i seroresponserater > -10 %).

De forhåndsdefinerte suksesskriteriene for det primære immunogenisitetsmålet ble oppfylt for begge aldersgruppene. Effekten av 25 mikrogram ble således utledet hos både barn i alderen 2 år til 5 år og hos spedbarn og småbarn i alderen 6 måneder til 23 måneder (tabell 4 og 5).

Tabell 4. Sammendrag av geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon og seroresponserate – sammenligning av personer i alderen 6 måneder til 23 måneder til deltakere i alderen 18 år til 25 år – per protokoll-immunogenisitetssett

		6 måneder til 23 måneder n=230	18 år til 25 år n=291	6 måneder til 23 måneder / 18 år til 25 år	
Analyse	Tids- punkt	GMC (95 % KI)*	GMC (95 % KI)*	GMC- forhold (95 % KI) ^a	Møtte ikke- underlegen- hetsmål (J/N) ^b
SARS-CoV-2-nøytraliserings-analysec	28 dager etter dose 2	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Serorespons % (95 % KI) ^d	Serorespons % (95 % KI) ^d	Forskjell i serorespons- rate % (95 % KI) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon

n = antall deltakere med ikke-manglende data ved baseline og ved dag 57

* Antistoffverdier rapport som lavere enn den nedre grensen for kvantifisering (LLOQ), er byttet ut med 0,5 x LLOQ. Verdier som er høyere enn den øvre grensen for kvantifisering (ULOQ), er byttet ut med ULDQ dersom de faktiske verdiene ikke er tilgjengelige.

^a De logtransformerte antistoffnivåene analyseres ved bruk av en modell for kovariansanalyse (ANCOVA) med gruppevariabelen (deltakere i alderen 6 måneder til 5 år og ungdom) som fast effekt. Det resulterende LS-gjennomsnitt, forskjell i LS-gjennomsnitt og 95 % KI tilbaketransformeres til den opprinnelige skalaen for presentasjon.

^b Ikke-underlegenhet bekreftes dersom den lavere grensen av den tosidige 95 % KI for GMC-forholdet er større enn 0,67; med et punktestimat på $> 0,8$ og den lavere grensen av den tosidige 95 % KI for forskjell i seroresponserate er større enn -10 %, med et punktestimat på > -5 %.

^c Endelig geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) for antistoff i AU/ml ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2-mikronøytraliseringsanalyse.

^d Serorespons som følge av vaksinasjon, spesifikk til SARS-CoV-2 RVPs nøytraliserende antistoffkonsentrasjon på et deltakernivå, er definert i protokoll som en endring fra lavere enn LLOQ til lik eller høyere enn firedobbel LLOQ,

eller minst en firedobbel økning dersom baseline er lik eller høyere enn LLOQ. Serorespons 95 % KI beregnes ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^e Forskjell i seroresponsrate 95 % KI beregnes ved bruk av Miettinen-Nurminen-konfidensgrenser (score).

Tabell 5. Sammendrag av geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon og seroresponsrate – sammenligning av personer i alderen 2 år til 5 år til deltakere i alderen 18 år til 25 år – per protokoll-immunogenisetssett

		2 år til 5 år n=264	18 år til 25 år n=291	2 år til 5 år / 18 år til 25 år	
Analyse	Tidspunkt	GMC (95 % KI)*	GMC (95 % KI)*	GMC- forhold (95 % KI) ^a	Møtte ikke- overlegen- hetsmål (Y/N) ^b
SARS-CoV-2- nøytraliserings- analyse ^c	28 dager etter dose 2	1410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Y
		Serorespons % (95 % KI) ^d	Serorespons % (95 % KI) ^d	Forskjell i serorespons- rate % (95 % KI) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon

n = antall deltakere med ikke-manglende data ved baseline og ved dag 57

* Antistoffverdier rapportert som lavere enn den nedre grensen for kvantifisering (LLOQ), er byttet ut med 0,5 x LLOQ. Verdier som er høyere enn den øvre grensen for kvantifisering (LLOQ), er bytte ut med ULOQ dersom de faktiske verdiene ikke er tilgjengelige.

^a De logtransformerte antistoffnivåene analyseres ved bruk av en modell for kovariansanalyse (ANCOVA) med gruppevariabelen (deltakere i alderen 6 måneder til 5 år og ungdom) som fast effekt. Det resulterende LS-gjennomsnitt, forskjell i LS-gjennomsnitt og 95 % KI tilbaketransformeres til den opprinnelige skalaen for presentasjon.

^b Ikke-underlegenhet bekreftes dersom den lavere grensen av den tosidige 95 % KI for GMC-forholdet er større enn 0,67; med et punkttestimat på >0,8 og den lavere grensen av den tosidige 95 % KI for forskjell i seroresponsrate er større enn -10 %, med et punkttestimat på >-5 %.

^c Endelig geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) for antistoff i AU/ml ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2-mikronøytraliseringsanalyse.

^d Serorespons som følge av vaksinasjon, spesifikk til SARS-CoV-2 RVPs nøytraliserende antistoffkonsentrasjon på et deltakernivå, er definert i protokoll som en endring fra lavere enn LLOQ til lik eller høyere enn firedobbel LLOQ, eller minst en firedobbel økning dersom baseline er lik eller høyere enn LLOQ. Serorespons 95 % KI beregnes ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^e Forskjell i seroresponsrate 95 % KI beregnes ved bruk av Miettinen-Nurminen-konfidensgrenser (score).

Eldre

Spikevax (original) ble evaluert hos personer i alderen 6 måneder og eldre, inkludert 3 768 pasienter i alderen 65 år og eldre. Effekten til Spikevax (original) var konsistent blant eldre (≥65 år) og yngre voksne pasienter (18–64 år).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spikevax (original) i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for forebygging av covid-19-sykdommen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Generell toksisitet

Generelle toksisitetsstudier ble gjennomført hos rotter (opptil 4 doser som var høyere enn den humane dosen én gang hver 2. uke). Forbigående og reversible endringer i laboratorietester (inkludert økninger i eosinofiler, aktivert delvis tromboplastintid og fibrinogen) ble observert. Resultater antyder at toksisitetspotensialet for mennesker er lav.

Genotoksisitet/karsinogenitet

Genotoksitetsvurderinger ble gjennomført med de nye lipidkomponentene SM-102 til vaksinen. Resultater antyder at genotoksitetspotensialet for mennesker er svært lav. Karsinogenitetsstudier ble ikke utført.

Reproduksjonstoksisitet

I en utviklingstoksitetsstudie ble 0,2 ml av vaksineformuleringen som inneholdt samme mengde mRNA (100 mikrogram) og andre ingredienser inkludert i en enkel human dose av Spikevax (original), administrert til hunnrotter intramuskulært ved fire anledninger: 28 og 14 dager før paring og på gestasjonsdag 1 og 13. SARS-CoV-2-bindende antistoffresponser var til stede i mordyret før paring til slutten av studien på laktasjonsdag 21, samt i fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte bivirkninger på hunnfertilitet, drektighet, embryoføtal eller avkom-utvikling eller postnatal utvikling. Ingen data er tilgjengelige for Spikevax (original)-vaksinens placentale overføring eller utskillelse i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

SM-102 (heptadekan-9-yl 8-((2-hydroksyetyl)[6-okso-6-(undecyloksy)heksyl]amino)oktanoat)

Kolesterol

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-metoksy-polyetylen glykol-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamol

Trometamol hydroklorid

Eddiksyre

Natriumacetat trihydrat

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flerdosehetteglass (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon)

9 måneder ved -50 °C til -15 °C

Innenfor perioden på 9 måneder, etter at det uåpnede vaksinehetteglasset er tatt ut av fryseren, kan det oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys i maksimalt 30 dager. Opptil 12 timer kan benyttes til transport ved 2 °C til 8 °C innenfor denne perioden (se pkt. 6.4).

Kjemisk og fysisk stabilitet er også vist for uåpnede vaksinehetteglass som er blitt oppbevart i 12 måneder ved -50 °C til -15 °C **forutsatt at det uåpnede hetteglasset etter opptining og oppbevaring ved 2 °C til 8 °C** samt beskyttet mot lys, **skal brukes opp innen maksimalt 14 dager** (i motsetning til 30 dager, når det oppbevares ved -50 °C til -15 °C i 9 måneder), men total oppbevaringstid bør ikke overskride 12 måneder.

Etter tining skal vaksinen ikke fryses på nytt.

Den uåpnede vaksinen kan oppbevares i 8 °C til 25 °C i opptil 24 timer etter at det er tatt ut av kjøleskap.

Punktert flerdosehetteglass (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 19 timer ved 2 °C til 25 °C etter første punksjon (innenfor tillatt bruksperiode på henholdsvis 30 dager eller 14 dager ved 2 °C til 8 °C, og 24 timer ved 8 °C til 25 °C). Fra et mikrobiologisk standpunkt skal vaksinen brukes umiddelbart. Hvis vaksinen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider ved bruk og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Uåpnet endosehetteglass (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon)

9 måneder ved -50 °C til -15 °C

Innenfor perioden på 9 måneder, etter at endosehetteglass er tatt ut av fryseren, kan de oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys i maksimalt 30 dager. Endosehetteglass kan transporteres i opptil 12 timer ved 2 °C til 8 °C innenfor denne perioden (se pkt. 6.4).

Kjemisk og fysisk stabilitet er også vist for uåpnede endosehetteglass som er blitt oppbevart i 12 måneder ved -50 °C til -15 °C **forutsatt at endosehetteglasset etter opptining og oppbevaring ved 2 °C til 8 °C** samt beskyttet mot lys, **skal brukes opp innen maksimalt 14 dager** (i motsetning til 30 dager, når det oppbevares ved -50 °C til -15 °C i 9 måneder), men total oppbevaringstid bør ikke overskride 12 måneder.

Etter tining skal vaksinen ikke fryses på nytt.

Etter at endosehetteglass er tatt ut av kjøleskapet, kan de oppbevares ved 8 °C til 25 °C i opptil 24 timer.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon i ferdigfylt sprøyte

9 måneder ved -50 °C til -15 °C .

Innenfor perioden på 9 måneder, etter at de ferdigfylte sprøytene er tatt ut av fryseren, kan de oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys, i maksimalt 30 dager (se pkt. 6.4).

Kjemisk og fysisk stabilitet er også vist for uåpnede ferdigfylte sprøyter som er blitt oppbevart i 12 måneder ved -50 °C til -15 °C **forutsatt at den ferdigfylte sprøyten etter opptining og oppbevaring ved 2 °C til 8 °C** samt beskyttet mot lys, **skal brukes opp innen maksimalt 14 dager** (i motsetning til 30 dager, når det oppbevares ved -50 °C til -15 °C i 9 måneder), men total oppbevaringstid bør ikke overskride 12 måneder.

Etter tining skal vaksinen ikke fryses på nytt.

Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares i 8 til 25 °C i opptil 24 timer etter at de er tatt ut av kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon (flerdosehetteglass)

Oppbevares i fryser mellom -50 °C og -15 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter tining, se pkt. 6.3.

For oppbevaringsbetingelser for flerdosehetteglasset etter anbrudd, se pkt. 6.3

Transport av tinte flerdosehetteglass i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er mulig, støtter tilgjengelig data transport av én eller flere tinte hetteglass i flytende tilstand i opptil 12 timer ved 2 °C til 8 °C (innen henholdsvis 30 dagers eller 14 dagers brukstid ved 2 °C til 8 °C). Hetteglasset bør ikke gjenfryses etter tining, og transporteres og oppbevares i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C frem til bruk.

ndoseSpikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon (endosehetteglass)

Oppbevares i fryser mellom -50 °C og -15 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter tining, se pkt. 6.3.

Transport av endosehetteglass i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er mulig, støtter tilgjengelig data transport av én eller flere tinte endosehetteglass i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C (innen henholdsvis 30 dagers eller 14 dagers brukstid ved 2 °C til 8 °C). Endosehetteglass bør ikke gjenfryses etter tining, og transporteres og oppbevares i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C frem til bruk.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon i ferdigfylt sprøyte

Oppbevares i fryser mellom -50 °C og -15 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter tining, se pkt. 6.3.

Transport av tinte ferdigfylte sprøyter i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er mulig, støtter tilgjengelig data transport av én eller flere tinte ferdigfylte sprøyter i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C (innen henholdsvis 30 dagers eller 14 dagers brukstid ved 2 °C til 8 °C). Ferdigfylte sprøyter bør ikke gjenfryses etter tining, og transporteres og oppbevares i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C frem til bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon (flerdosehetteglass)

2,5 ml og 5 ml dispersjon i et (type 1 glass eller type 1-ekvivalent glass eller syklisk olefinpolymer med indre barrieredrasjering) flerdosehetteglass med propp (klorobutylgummi) og et blått vippelukk av plast med aluminiumsforsgling.

Pakningsstørrelse med:

10 flerdosehetteglass. Hvert hetteglass inneholder 2,5 ml.

10 flerdosehetteglass. Hvert hetteglass inneholder 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

ndoseSpikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon (endosehetteglass)

0,5 ml dispersjon i et (type 1 glass eller type 1-ekvivalent glass) endosehetteglass med en propp (klorobutylgummi) og et blått vippelukk av plast med aluminiumsforsgling.

Pakningsstørrelse: 10 endosehetteglass. Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml dispersjon i en ferdigfylt sprøyte (syklisk olefinpolymer) med gummipropp (belagt bromobutylgummi) og en hette (bromobutylgummi, uten kanyle).

Den ferdigfylte sprøyten er pakket inn i 5 gjennomsiktige blistere med 2 ferdigfylte sprøyter i hvert blister.

Pakningsstørrelse: 10 ferdigfylte sprøyter. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vaksinen skal klargjøres og administreres av opplært helsepersonell ved bruk av aseptiske teknikker for å sikre at dispersjonen er steril.

Hetteglass og ferdigfylte sprøyter oppbevares i fryser mellom -50 °C og -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injeksjonsvæske, dispersjon (flerdosehetteglass)

Vaksinen er klar til bruk etter opptining.

Skal ikke ristes eller fortynnes. Vend forsiktig på hetteglasset etter tining og før hvert opptrekk.

Kontroller at hetteglasset har et blått vippelukk og at produktnavnet er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Hvis hetteglasset har et blått vippelukk og produktnavnet er Spikevax bivalent 0,1 mg/ml eller Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, se preparatomtalen for den formuleringen.

Det anbefales å stikke sprøyten på forskjellige steder på proppen hver gang. Ikke punkter hetteglasset mer enn 20 ganger.

En ekstra overfylling er inkludert i hvert flerdosehetteglass for å sikre at 5 eller 10 doser på 0,5 ml eller 10 eller 20 doser på 0,25 ml kan trekkes ut av hvert hetteglass, avhengig av hetteglasstørrelse.

Tin hvert flerdosehetteglass før bruk ved å følge instruksjonene nedenfor (tabell 6). Når hetteglasset tines i kjøleskap, la hetteglasset stå i romtemperatur i 15 minutter før administrering.

Tabell 6. Tiningsinstruksjoner for flerdosehetteglass før bruk

Konfigurasjon	Tiningsinstruksjoner og varighet			
	Tinings-temperatur (i kjøleskap)	Tinings-varighet	Tinings-temperatur (ved romtemperatur) (°C)	Tinings-varighet
Flerdosehetteglass	2–8 °C	2 timer og 30 minutter	15 °C – 25 °C	1 time

Instruksjoner når tinet

Flaske som ikke er punktert

Maksimalt tider

- 30 dager** Kjøleskap innenfor 9 måneders oppbevaringstid 2 °C til 8 °C
- 24 timer** Oppbevar kjølig oppfil romtemperatur 8 °C til 25 °C

ELLER

- 14 dager** Kjøleskap innenfor 12 måneders oppbevaringstid 2 °C til 8 °C
- 24 timer** Oppbevar kjølig oppfil romtemperatur 8 °C til 25 °C

Etter at første dose er tatt ut

Maksimal tid

19 timer Kjøleskap eller romtemperatur

Flasken skal oppbevares i temperatur fra 2 °C til 25 °C. Registrer utløpsdato og -tid på hetteglassetiketten.

Kast den punkterte flasken etter 19 timer.

Trekk ut hver dose med vaksine fra flasken med ny steril nål og sprøyte for hver injeksjon for å unngå overføring av smittsomme stoffer fra én person til en annen.
Dosen i sprøyten skal brukes umiddelbart.

Når flasken er punktert for å trekke ut den første dosen, skal vaksinen brukes umiddelbart og kastes etter 19 timer.

All ubrukt vaksine eller avfallsmateriale skal avhendes i samsvar med lokale krav.

ALDRI frys opptint vaksine på nytt

ndoseSpikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram injeksjonsvæske, dispersjon (endosehetteglass)

Vaksinen er klar til bruk etter opptining.

Skal ikke ristes eller fortynnes. Vend forsiktig på hetteglasset etter tining og før hvert optrekk.

Kontroller at hetteglasset har et blått vippelukk og at produktnavnet er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Hvis hetteglasset har et blått vippelukk og produktnavnet er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, se preparatomtalen for den formuleringen.

Hvert endosehetteglass skal tines før bruk ved å følge instruksjonene nedenfor. Hvert endosehetteglass eller den ytre emballasjen, som inneholder 10 hetteglass, kan tines enten i kjøleskap eller i romtemperatur (tabell 7). Når hetteglasset tines i kjøleskap, la hetteglasset stå i romtemperatur i 15 minutter før administrering.

Tabell 7. Tiningsinstruksjoner for endosehetteglass og esker før bruk

Konfigurasjon	Tiningsinstruksjoner
---------------	----------------------

	Tinings-temperatur (i kjøleskap) (°C)	Tiningsvarighet (minutter)	Tinings-temperatur (ved romtemperatur) (°C)	Tiningsvarighet (minutter)
Endose-hetteglass	2 °C til 8 °C	45 minutter	15 °C til 25 °C	15 minutter
Ytre emballasje	2 °C til 8 °C	1 time, 45 minutter	15 °C til 25 °C	45 minutter

Hvis hetteglass tines ved 2 °C til 8 °C, la hvert hetteglass stå i romtemperatur (15 °C til 25 °C) i cirka 15 minutter før administrering.

Administrering

Vaksinen skal administreres intramuskulært. Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen. Vaksinen skal ikke administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Flerdosehetteglass

Administrasjon

Virvle flasken forsiktig etter tining og før hver uttrekking.
Vaksinen leveres klar til bruk når den er tint. **Ikke rist eller forynn.**

Inspiser hver dose før injeksjon, for å:

bekrefte at væsken er **hvit til off-white** i farge både i flasken og sprøyten

sjekke sprøytens innhold

Vaksinen kan inneholde hvite eller gjennomskinnelige, produktrelaterte partikler.

Ikke administrer vaksinen hvis dosering er feil, eller misfarging og andre finpartikler observeres.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogram/25 mikrogram for injeksjonsvæske, dispersjon i ferdigfylt sprøyte

Innholdet i den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes eller fortynnes.

Hver ferdigfylte sprøyte er kun for engangsbruk. Vaksinen er klar til bruk når den er tint.

Én (1) dose på 0,5 ml kan administreres fra hver ferdigfylte sprøyte.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 leveres som en endose i en ferdigfylt sprøyte (uten kanyle), som inneholder 0,5 ml (25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram imelasomeran) mRNA og må tines før administrering.

Hver ferdigfylte sprøyte skal tines før bruk ved å følge instruksjonene nedenfor. Sprøytene kan tines i blisterpakningene (hver blisterpakning inneholder 2 ferdigfylte sprøyter) eller i den ytre emballasjen, enten i kjøleskap eller i romtemperatur (tabell 8). Når sprøyten tines i kjøleskap, la den stå i romtemperatur i 15 minutter før administrering.

Tabell 8. Tiningsinstruksjoner for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ferdigfylte sprøyter og esker før bruk

Konfigurasjon	Tiningsinstruksjoner og varighet			
	Tinings-temperatur (i kjøleskap) (°C)	Tinings-varighet (minutter)	Tinings-temperatur (ved romtemperatur) (°C)	Tinings-varighet (minutter)
Ferdigfylte sprøyter	2–8	55	15–25	45
Ytre emballasje	2–8	155	15–25	140

Kontroller at produktnavnet på den ferdigfylte sprøyten er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Hvis produktnavnet er Spikevax 50 mikrogram eller Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, se preparatomtalen for den formuleringen.

Håndteringsinstruksjoner for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ferdigfylte sprøyter

- La hver ferdigfylte sprøyte stå i romtemperatur (15 °C til 25 °C) i 15 minutter før administrering.
- Må ikke ristes.
- Ferdigfylt sprøyte bør inspiseres visuelt for synlige partikler og misfarging før administrering/bruk.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er en hvit til off-white dispersjon. Det kan inneholde hvite eller gjennomsiktige produktrelaterte partikler. Ikke administrer vaksinen dersom den er misfarget eller inneholder andre partikler.
- Kanyler følger ikke med i eskene med ferdigfylte sprøyter.
- Bruk en steril kanyle av passende størrelse til intramuskulær injeksjon (21 gauge eller smalere kanyle).
- Fjern hetten fra sprøyten ved å vri den mot klokken.
- Sett på kanylen ved å vri den med klokken til den sitter sikkert på sprøyten.
- Ta av kanyleheten når du er klar for administrering.
- Administrer hele dosen intramuskulært.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. januar 2021

Dato for siste fornyelse: 3. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

12/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.