

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
 cjepivo protiv COVID19 (mRNA, modificiranih nukleozida)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav po dozi
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	5 doza od 0,5 ml ili 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).
	Višedozna bočica od 5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	10 doza od 0,5 ml ili 20 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju	Jednodozna bočica od 0,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	Jedna doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).

Elasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Imelasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.1), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju

Bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 6 godina i starijih koje su ranije dovršile barem primarno cijepljenje protiv COVID-19 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U dobi od 12 godina i stariji

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml i daje se intramuskularno.

U dobi od 6 do 11 godina

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml i daje se intramuskularno.

Treba postojati interval od najmanje tri mjeseca između primjene Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i posljednje primljene doze cjepiva protiv COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 indiciran je samo kod osoba koje su ranije dovršile barem primarno cijepljenje protiv COVID-19.

Za pojedinosti o primarnom cijepljenju za osobe u dobi od 6 godina i starije, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka Spikevax 0,2 mg/ml disperzije za injekcije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doziranja u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

U osoba koje su primile Spikevax (izvorni) zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeće doze cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne smiju se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prethodnu dozu cjepiva Spikevax (izvorni).

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Spikevax (izvorni) postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa.

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze nego nakon prve doze i češće u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Čini se da je profil rizika za drugu i treću dozu sličan.

Dostupni podaci upućuju na to da se tijekom miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja ne razlikuje od miokarditisa ili perikarditisa općenito.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

U vezi s cijepljenjem mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istovremeno prisutna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Poremećaji trombocitopenije i koagulacije

Kao i u slučaju drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene u tih osoba.

Izbijanje sindroma kapilarnog curenja u osoba koje ga već imaju u anamnezi (*flare-up*)

Zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) u osoba koje imaju anamnezu CLS-a. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma CLS-a kako bi ga mogli odmah prepoznati i liječiti. U osoba koje u anamnezi imaju CLS, cijepljenje treba planirati u suradnji s odgovarajućim medicinskim stručnjacima.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i s drugim cjepivima, cijepljenje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kako su razlike između cjepiva ograničene na sekvencu proteina šiljka i nema klinički značajnih razlika u reaktogenosti, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može se koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Sigurnost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjena je u randomiziranom, placebom kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku, a koje se provodi u Sjedinjenim Državama te uključuje 30 351 sudionika u dobi od 18 i više godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 15 185) ili placebo (n = 15 166) (NCT04470427). U vrijeme cijepljenja, srednja vrijednost dobi populacije iznosila je 52 godine (raspon 18-95); 22 831 (75,2 %) sudionik bio je u dobi od 18 do 64 godina, a 7520 (24,8 %) sudionika bilo je u dobi od 65 i više godina.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (92 %), umor (70 %), glavobolja (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgiya (46,4 %), zimica (45,4 %), mučnina/povraćanje (23 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (19,8 %), vrućica (15,5 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (14,7 %) i crvenilo (10 %). Nuspojave su obično bile blage ili umjerene po intenzitetu i povukle su se nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto niža učestalost događaja reaktogenosti povezana je sa starijom dobi.

Sveukupno, opažena je veća incidencija nekih nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija aksilarnog oticanja/osjetljivosti, umora, glavobolje, mialgije, artralgiye, zimice, mučnine/povraćanja i vrućice bila je veća u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina u usporedbi s onima u dobi od 65 i više godina. Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata prikupljeni su u randomiziranom, placebom kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se sastoji od više dijelova, a koje je još u tijeku i provodi se u Sjedinjenim Državama. Prvi dio ispitivanja uključivao je 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2486) ili placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske karakteristike bile su slične među sudionicima koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onima koji su primili placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (97 %), glavobolja (78 %), umor (75 %), mialgija (54 %), zimica (49 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (35 %), artralgiya (35 %), mučnina/povraćanje (29 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (28 %), eritem na mjestu primjene injekcije (26 %) i vrućica (14 %).

Ovo je ispitivanje prešlo u otvoreno ispitivanja faze 2/3 u kojem je 1346 sudionika u dobi od 12 do 17 godina docijepljeno dozom cjepiva Spikevax najmanje 5 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. Nisu otkrivene dodatne nuspojave u otvorenom dijelu ispitivanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u djece prikupljeni su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se provodi u dva dijela u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Dio 1 otvorena je faza ispitivanja sigurnosti primjene, odabira doze i imunogenosti u koju je uključeno 380 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje 1 dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni). Dio 2 placebom je kontrolirana faza ispitivanja sigurnosti u koju je uključeno 4016 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 3012) ili placebo (n = 1004). Nijedan ispitanik iz Dijela 1 nije sudjelovao u Dijelu 2. Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 11 godina nakon primarnog cijepljenja (u Dijelu 2) bile su bol na mjestu primjene injekcije (98,4 %), umor (73,1 %), glavobolja (62,1 %), mialgija (35,3 %), zimica (34,6 %), mučnina/povraćanje (29,3 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (27,0 %), vrućica (25,7 %), eritem na mjestu primjene injekcije (24,0 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (22,3 %) i artralgiya (21,3 %).

Protokol ispitivanja izmijenjen je kako bi uključio otvorenu fazu docijepljivanja koja je obuhvatila 1294 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su docijepljeni cjepivom Spikevax (izvorno) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. U otvorenom dijelu ispitivanja nisu otkrivene dodatne nuspojave.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno ispitivanje faze 2/3, kojim se ispituje sigurnost primjene, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni), koje se provodi u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Ovo ispitivanje uključuje 10 390 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n=7798) ili placebo (n=2592).

Ispitivanje obuhvaća djecu u tri dobne skupine: od 6 do 11 godina; od 2 do 5 godina i od 6 mjeseci do 23 mjeseca. Ovo pedijatrijsko ispitivanje uključuje 6388 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n=4791) ili placebo (n=1597). Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

U ovom kliničkom ispitivanju, nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca nakon primarnog cijepljenja bile su razdražljivost/plač (81,5 %), bol na mjestu primjene injekcije (56,2 %), pospanost (51,1 %), gubitak teka (45,7 %), vrućica (21,8 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (18,4 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %) i aksilarno oticanje/ osjetljivost (12,2 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 24 do 36 mjeseci nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (76,8 %), razdražljivost/plač (71,0 %), pospanost (49,7 %), gubitak teka (42,4 %), vrućica (26,1 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (15,7 %) i aksilarno oticanje/osjetljivost (11,5 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 37 mjeseci do 5 godina nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (83,8 %), umor (61,9 %), glavobolja (22,9 %), mialgija (22,1 %), vrućica (20,9 %), zimica (16,8 %), mučnina/ povraćanje (15,2 %), aksilarno oticanje/ osjetljivost (14,3 %), artralgiya (12,8 %), eritem na mjestu primjene injekcije (9,5 %) i oticanje na mjestu primjene injekcije (8,2 %).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim u nekoliko placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja:

- 30 351 odraslih osoba u dobi ≥ 18 godina
- 3726 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina
- 4002 djece u dobi od 6 do 11 godina
- 6388 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina
- i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su prema sljedećoj konvenciji učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redom prema padajućoj ozbiljnosti (Tablica 2).

Tablica 2. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek†
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost/plač†
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja pospanost†
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca‡ hipoestezija parestezija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis
		perikarditis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
	manje često	bol u abdomenu§
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija¶
	nepoznato	multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije

	često	urtikarija na mjestu primjene injekcije osip na mjestu primjene injekcije odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije♠
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica♥
	nepoznato	izraženo oticanje uda u koji je primljeno cjepivo

*Limfadenopatija je zabilježena kao aksilarna limfadenopatija na istoj strani gdje je primijenjena injekcija. U nekim su slučajevima zahvaćeni i drugi limfni čvorovi (npr. cervikalni, supraklavikularni).

†Zabilježeno u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 6 mjeseci do 5 godina).

‡ Tijekom razdoblja sigurnosnog praćenja akutnu perifernu paralizu ličnog živca (ili kljenut) prijavila su tri sudionika u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i jedan sudionik u skupini koja je primila placebo. Do pojave je u skupini sudionika koji su primili cjepivo došlo 22 dana, 28 dana i 32 dana nakon 2. doze.

§ Bol u abdomenu opažena je u pedijatrijske populacije (u dobi od 6 do 11 godina): 0,2 % u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i 0 % u skupini koja je primila placebo.

¶ Urtikarija je primijećena kao akutna pojava (unutar nekoliko dana nakon cijepjenja) ili odgođena pojava (do približno dva tjedna nakon cijepjenja)

Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

♠ Medijan razdoblja do pojave bio je 9 dana nakon prve injekcije i 11 dana nakon druge injekcije. Medijan trajanja bio je 4 dana nakon prve injekcije i 4 dana nakon druge injekcije.

♥ Zabilježena su dva ozbiljna štetna događaja oticanja lica u primatelja cjepiva koji su ranije primili injekcije dermalnih filera. Početak oticanja prijavljen je 1. odnosno 3. dana nakon dana cijepjenja.

Reaktogenost i sigurnosni profil 343 ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni), a koji su bili seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bili su usporedivi onima u ispitanika seronegativnih na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Odrasli (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepjenom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju 198 ispitanika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepjenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 167 od tih sudionika docijepljeno je jednom dozom (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon što su primarno cijepljeni drugom dozom. Profil nuspojava doze docjepljivanja iz poticanih prijava (0,25 ml, 50 mikrograma) bio je sličan onome nakon druge doze kod primarnog cijepjenja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 imao je profil reaktogenosti sličan onome Spikevax (izvorni) doze za docjepljivanje koja je primijenjena kao druga doza docjepljivanja. Učestalost nuspojava nakon imunizacije cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bila je slična ili niža u odnosu na onu nakon prve doze docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) i u odnosu na drugu dozu primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax (izvorni) (100 mikrograma). Nisu identificirani novi sigurnosni signali.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Spikevax (izvorni) najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Spikevax (izvorni). U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 1,316 (95 % CI 1,299 – 1,333) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 1,88 [95 % CI 0,956 – 2,804] dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: i navedu broj serije/Lot ako je dostupno.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepivo, druga virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX03

Mehanizam djelovanja

Cjepiva Spikevax (elasomeran) i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) sadrže mRNA inkapsuliranu u lipidne nanočestice. mRNA kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 pune duljine modificiran s 2 supstitucije prolina unutar ponavljajuće heptadne domene 1 (S-2P) radi stabiliziranja proteina šiljka u prefuzijsku konformaciju. Nakon intramuskularne injekcije stanice na mjestu primjene injekcije i drenažni limfni čvorovi preuzimaju lipidne nanočestice, učinkovito isporučujući mRNA slijed u stanice radi translacije u protein virusa. Isporučena mRNA ne ulazi u staničnu jezgru niti stupa u interakciju s genomom, nije replicirajuća te se prolazno eksprimira uglavnom dendritičkim stanicama i makrofagima subkapsularnih sinusa. Tada imunosne stanice prepoznaju ekspimirani protein šiljka virusa SARS-CoV-2 vezan za membranu kao strani antigen. To izaziva odgovore i T-stanica i B-stanica za stvaranje neutralizirajućih protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Klinička djelotvornost

Imunogenost u odraslih - nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 cjepiva ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu docjepljivanja od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Ispitivanje P205, Dio G, ocijenilo je sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kad se ono primjenjuje kao druga doza docjepljivanja odraslih koji su ranije primili dvije doze cjepiva Spikevax (izvorni) (100 mikrograma) kao primarno cijepljenje i dozu za docjepljivanje cjepiva Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) najmanje tri mjeseca prije uključivanja. U P205, Dio F, sudionici u ispitivanju primili su Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 mikrograma/25 mikrograma) kao drugu dozu docjepljivanja, a skupina iz Dijela G služi kao usporedna, neistovremena skupina unutar ispitivanja za skupinu koja je primila Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

U ovom je ispitivanju analiza primarne imunogenosti temeljena na skupini za ocjenu primarne imunogenosti, koja uključuje sudionike s bez dokaza infekcije virusom SARS-COV-2 na početku (prije docjepljivanja). U primarnoj analizi, procijenjena originalna srednja geometrijska vrijednost titra (GMT) neutralizirajućih protutijela za SARS-CoV-2 i odgovarajući 95 % CI bili su 6422,3 (5990,1; 6885,7) i 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dana nakon docjepljivanja cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 odnosno Spikevax (izvorni). Ovi GMT-ovi predstavljaju omjer između odgovora na cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i cjepivo Spikevax (izvorni) u odnosu na izvorni soj SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5 % CI) bio je 1,22 (1,08; 1,37), ispunjavajući unaprijed određen kriterij neinferiornosti (donja granica od 97,5 % CI \geq 0,67).

Procijenjeni GMT neutralizirajućih protutijela u 29. danu za omikron, BA.1 bio je 2479,9 (2264,5; 2715,8) i 1421,2 (1283,0; 1574,4) u skupinama docjepljivanim cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i Spikevax (izvorni), a GMR (97,5 % CI) bio je 1,75 (1,49; 2,04), što je ispunilo unaprijed određene superiornosti (donja granica CI $>$ 1).

Klinička djelotvornost u odraslih

Ispitivanje u odraslih bilo je randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III zaslijepjeno za promatrača (NCT04470427) koje je isključilo osobe koje su bile imunokompromitirane ili su primile imunosupresive unutar 6 mjeseci, kao i sudionice koje su bile trudne, ili osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2. Sudionici sa stabilnim HIV-om nisu bili isključeni. Cjepiva protiv gripe mogla su se primijeniti 14 dana prije ili 14 dana nakon bilo koje doze cjepiva Spikevax (izvorni). Sudionici su također morali paziti da im od primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne interval od najmanje 3 mjeseca prije ispitivanja kako bi primili ili placebo ili cjepivo Spikevax (izvorni).

Ukupno je 30 351 ispitanik praćen tijekom medijana od 92 dana (raspon: 1-122) za razvoj bolesti COVID-19.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (koja se naziva skupina prema planu ispitivanja ili PPS [engl. *Per Protocol Set*]), uključivala je 28 207 ispitanika koji su primili ili cjepivo Spikevax (izvorni) (n = 14 134) ili placebo (n = 14 073) i koji su imali negativni početni status virusa SARS-CoV-2. PPS ispitivana populacija uključivala je 47,4 % žena, 52,6 % muškaraca, 79,5 % bijelaca, 9,7 % Afroamerikanaca, 4,6 % Azijaca i 6,2 % drugih. 19,7 % sudionika identificirano je kao Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci. Medijan dobi ispitanika iznosio je 53 godine (raspon 18-94). Vremenski okvir doziranja od -7 do +14 dana za primjenu druge doze (zakazane 29. dana) bio je dopušten za uključivanje u PPS. 98 % primatelja cjepiva primilo je drugu dozu 25 do 35 dana nakon 1. doze (što odgovara razdoblju od 28 dana s odstupanjem od -3 do +7 dana)

Slučajevi COVID-19 potvrđeni su polimeraznom lančanom reakcijom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i od strane Povjerenstva za kliničku prosudbu. Djelotvornost cjepiva, ukupna i prema ključnim dobnim skupinama, prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19[#] bez obzira na težinu s početkom 14 dana nakon 2. doze – skupina prema planu ispitivanja

Dobna	Spikevax (izvorni)	Placebo	%
-------	--------------------	---------	---

skupina (godine)	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	djelotvornosti cjepiva (95 % CI)*
Sveukupno (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8) **
18 do < 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 do <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NP, 100)

#COVID-19: simptomatski slučajevi bolesti COVID-19 za koje je potreban pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi s početkom 14 dana nakon 2. doze.

*Djelotvornost cjepiva i 95 % interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

**IP nije prilagođen za multiplicitet. Statističke analize prilagođene za multiplicitet izvedene su u privremenoj analizi koja se temelji na manje slučajeva COVID-19, koji ovdje nisu prijavljeni.

Među svim ispitanicima u PPS-u, nije zabilježen nijedan slučaj teškog oblika bolesti COVID-19 u skupini koja je primila cjepivo u usporedbi s 30 od ukupno 185 (16 %) slučajeva prijavljenih u skupini koja je primila placebo. Od 30 sudionika s teškom bolešću, 9 je bilo hospitalizirano, od kojih je 2 primljeno u jedinicu intenzivne skrbi. Većina od preostalih teških slučajeva ispunila je samo kriterij zasićenosti kisikom (SpO₂) za tešku bolest (≤ 93 % na sobnom zraku).

Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (utvrđeno serološkim pretragama na početku ispitivanja i testiranjem uzorka nazofaringealnog brisa) od 14 dana nakon 2. doze bila je 93.6 % (95 % intervala pouzdanosti 88,6; 96,5 %).

Pored toga, analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među spolovima, etničkim skupinama i sudionicima s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teške bolesti COVID-19.

Imunogenost u odraslih – nakon docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, slijepom za promatrača, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze kod sudionika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju, 198 sudionika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 149 od tih sudionika (skupina cijepljena prema planu ispitivanja) primilo je jednu dozu docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. Pokazalo se da jedna doza docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) rezultira povećanjem srednje geometrijske vrijednosti (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) neutralizirajućih protutijela prije docjepljivanja i 28 dana nakon docjepljivanja od 12,99 puta (95 % CI: 11,04; 15,29). GMFR neutralizirajućih protutijela bio je 1,53 (95 % CI: 1,32; 1,77) kod usporedbe njihove vrijednosti 28 dana nakon druge doze (primarno cijepljenje) i 28 dana nakon docjepljivanja.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja nekim drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 u odraslih

Sigurnost i imunogenost heterolognog docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ispitane su u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač u 154 sudionika. Najmanji vremenski razmak između primarnog cijepljenja vektorskim ili RNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepljivanja cjepivom Spikevax

(izvorni) iznosio je 12 tjedana (raspon: od 12 tjedana do 20,9 tjedana). U ovom se ispitivanju za docjepljivanje upotrijebila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa procijenjen je 1 dan prije i 15. i 29. dan poslije docjepljivanja. Odgovor na docjepljivanje dokazan je bez obzira na primarno cijepljenje.

Dostupni su samo podaci o kratkotrajnoj imunogenosti: dugotrajna zaštita i imunološka memorija trenutno nisu poznate.

Sigurnost i imunogenost treće doze (za docjepljivanje) sedam cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Ujedinjenom Kraljevstvu

U multicentričnom, randomiziranom ispitivanju faze 2 COV-BOOST koje je pokrenuo ispitiivač ispitano je docjepljivanje trećom dozom protiv bolesti COVID-19 s podskupinom za ispitivanje detaljne imunologije. Ispitanici su bili odrasle osobe u dobi od 30 godina ili starije, dobrog fizičkog zdravlja (bili su dopušteni blagi do umjereni dobro kontrolirani komorbiditeti), koje su primile dvije doze cjepiva proizvođača Pfizer–BioNTech ili Oxford–AstraZeneca (prva doza u prosincu 2020., siječnju 2021. ili veljači 2021.) i u kojih je od druge doze do uključivanja u ispitivanje proteklo najmanje 84 dana. Spikevax (izvorni) je pojačao odgovor protutijela i neutralizirajući odgovor i dobro se podnosio neovisno o cjepivu korištenom za primarno cijepljenje. U ovom se ispitivanju za docjepljivanje primijenila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa bio je procijenjen 28. dana nakon docjepljivanja.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) prije i poslije docjepljivanja u odraslih
Rezultati testa neutralizacije pseudovirusa (PsVNA) protiv varijante B.1.617.2 (delta) određeni prije docjepljivanja i 29 dana poslije docjepljivanja pokazali su da je docjepljivanje cjepivom Spikevax (izvorni) (0,25 ml, 50 mikrograma) u odraslih izazvalo 17-erostuko povećanje neutralizirajućih protutijela protiv varijante delta u usporedbi s razinama prije docjepljivanja (GMFR = 17,28; 95 % CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinička djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Ispitivanje u adolescenata je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepjeno, kliničko ispitivanje faze 2/3 koje je u tijeku (NCT04649151), a kojim se ocjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2 bile su isključene iz ispitivanja. Ukupno je 3732 ispitanika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili placeba u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

Sekundarna analiza djelotvornosti provedena je kod 3181 ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2139) ili placeba (n = 1042) i imali negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo, nisu postojale značajne razlike u demografskim karakteristikama ili već postojećim zdravstvenim stanjima.

Bolest COVID-19 definirana je kao simptomatska bolest COVID-19 uz nužan pozitivan rezultat RT-PCR testa i s najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratornim simptomom. Slučajevi počinju 14 dana nakon druge doze.

U skupini koja je primala cjepivo Spikevax (izvorni) nije bio niti jedan simptomatski slučaj COVID-19, a u placebo skupini bila su 4 simptomatska slučaja COVID-19.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupinama za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n = 340) u ispitivanju na adolescentima i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 296) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. Omjer srednjih geometrijskih vrijednosti (engl. *geometric mean ratio*, GMR) titra neutralizirajućih protutijela u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s osobama u dobi od 18 do 25 godina bio je

1,08 (95 % CI: 0,94; 1,24). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,2 % (95 % CI: -1,8; 2,4). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 12 do 17 godina putem usporedbe imunološkog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepljenja (dan 57) u mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) iz ispitivanja odraslih. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax 50 mikrograma utvrđena je ako su imunološki odgovori nakon docjepljivanja (srednja geometrijska vrijednost koncentracije [GMC] nAb-a i stopa seroodgovora [SSR]) ispunjavaju unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SSR), u usporedbi s onima izmjerenim nakon završetka primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 12 do 17 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 5 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja (dvije doze s 1 mjesec razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 257 docijepljenih sudionika u ovom ispitivanju i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja mladih odraslih osoba (u dobi ≥ 18 do ≤ 25 godina) koji su prethodno završili primarno cijepljenje cjepivom Spikevax koje se sastojalo od dvije doze primijenjene s 1 mjesecom razmaka. Obje skupine sudionika uključene u analiziranu populaciju nisu imale serološke ili virološke dokaze infekcije SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepljenja i prije docjepljivanja.

GMR za GMC adolescenata 29 dana nakon doze docjepljivanja u usporedbi s mladim odraslima: GMR u 57. danu bio je 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95% CI >0,667 (1/1,5); brojčana procjena $\geq 0,8$); razlika SRR bila je 0,7% (95% CI: -0,8; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica 95% razlike SRR >-10%).

U 257 sudionika, prije docjepljivanja (docjepljivanje - dan 1) nAb GMC bio je 400,4 (95% CI: 370,0; 433,4); 29. dan nakon docjepljivanja, GMC je bio 7172,0 (95% CI: 6610,4; 7781,4). GMC je 29. dan nakon docjepljivanja porastao za približno 18 puta u odnosu na GMC prije docjepljivanja, pokazujući učinkovitost docjepljivanja kod adolescenata. SRR je bio 100 (95% CI: 98,6; 100,0).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti cjepiva iz ispitivanja odraslih.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 do 11 godina

U tijeku je pedijatrijsko ispitivanje ustrojeno kao randomizirano, za promatrača zaslijepjeno, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2/3 u kojem se procjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u djece u dobi od 6 do 11 godina u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Ispitanici za koje je poznato da su preboljeli infekciju virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz ispitivanja. Ukupno je 4011 ispitanika randomizirano u omjeru 3:1 kako bi primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili fiziološku otopinu kao placebo u razmaku od 1 mjeseca.

Sekundarna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 nastali do datuma prestanka prikupljanja podataka 10. studenog 2021. provedena je u 3497 sudionika koji su primili dvije doze (0,25 ml prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2644) ili placebo (n = 853), a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između sudionika koji su primili Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

COVID-19 definiran je kao simptomatski COVID-19 za što je bio potreban pozitivan rezultat RT-PCR testa i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi su počeli 14 dana nakon primjene druge doze.

Zabilježena su tri slučaja bolesti COVID-19 (0,1%) u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i četiri slučaja bolesti COVID-19 (0,5 %) u skupini koja je primila placebo.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina

Analiza kojom se ocjenjuju 50 %-tni neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupini djece u dobi od 6 do 11 godina (n = 319) u pedijatrijskom ispitivanju i u ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 295) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji virusom SARS-CoV-2. GMR titra neutralizirajućih protutijela u djece u dobi od 6 do 11 godina u usporedbi s onim u osoba u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,1% (95 % CI: -1,9; 2,1). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 6 do 11 godina putem usporedbe imunološkog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepljenja (dan 57) u mladim odraslih (u dobi od 18 do 25 godina) u tom ispitivanju, gdje je utvrđena djelotvornost od 93%. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax u dozi od 25 mikrograma utvrđena je ako su imunološki odgovori nakon docjepljivanja (srednja geometrijska vrijednost koncentracije [GMC] neutralizirajućih protutijela [nAb] i stopa seroodgovora [SRR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SRR), u usporedbi s onima mjerenim nakon završetka primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax u dozi od 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 6 do 11 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja (dvije doze s 1 mjesecom razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 95 docijepljenih sudionika u dobi od 6 do 11 godina i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja u mladim odraslih koji su primili dvije doze cjepiva Spikevax u razmaku od mjesec dana. Obje skupine sudionika uključene u analitičku populaciju nisu imale serološki ili virološki dokaz infekcije virusom SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepljenja i prije docjepljivanja.

U 95 sudionika 29 dan nakon docjepljivanja GMC je bio 5847,5 (95% CI: 4999,6; 6839,1). SRR je bio 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Ispitivale su se razine Serumskog nAb u djece u dobi od 6 do 11 godina u podskupini za ocjenu imunogenosti po planu ispitivanja uz negativan status SARS-CoV-2 prije docjepljivanja i u usporedbi s mladim odraslim osobama (18 do 25 godina). GMR za GMC 29. dana nakon docjepljivanja, u usporedbi s GMC-om mladih odraslih osoba nakon 57. dana bio 4,2 (95% CI [3,5; 5,0]), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95% CI > 0,667); SRR razlika bila je 0,7% (95% CI: -3,5; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica od 95% razlike SRR >-10%).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti docjepljivanja. Brz anamnestički odgovor evidentan unutar 4 tjedna od docjepljivanja dokaz je snažnog početnog odgovora koji je proizvelo primarno cijepljenje cjepivom Spikevax.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) u djece u dobi od 6 do 11 godina

Uzorci seruma podskupine za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 134) u pedijatrijskom ispitivanju koje je u tijeku dobiveni su na početku ispitivanja i 57. dana te su ispitani testom PsVNA temeljenom na varijanti B.1.617.2 (delta).

U djece u dobi od 6 do 11 godina, GMFR od početka do 57. dana bio je 81,77 (95 % CI: 70,38; 95,00) za varijantu delta (mjereno pomoću PsVNA). Nadalje, definicija seroodgovora bila je zadovoljena u 99,3 % djece.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je ispitivanje faze 2/3 u kojem se ocjenjuje sigurnost, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u zdrave djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina. Ispitivanje je obuhvatilo djecu u tri dobne skupine: u dobi od 6 do 11 godina; u dobi od 2 do 5 godina; i u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Deskriptivna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi COVID-19 zabilježeni do datuma prestanka prikupljanja podataka 21. veljače 2022. provedena je na 5476 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili dvije doze (prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (n=4105) ili placebo (n=1371) a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 (u skupini za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja). Između sudionika koji su primili Spikevax i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

Medijan trajanja praćenja djelotvornosti nakon 2. doze bio je 71 dan za sudionike u dobi od 2 do 5 godina i 68 dana za sudionike u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Djelotvornost cjepiva u ovom ispitivanju bila je praćena tijekom razdoblja u kojem je predominantna varijanta u cirkulaciji bila B.1.1.529 (omikron).

Djelotvornost cjepiva u 2. dijelu ispitivanja u skupini za ocjenu djelotvornosti i prema planu ispitivanja s obzirom na slučajeve COVID-19, 14 ili više dana nakon druge doze, uz uporabu "Definicije slučaja COVID-19 sukladno P301" (odnosno definiciju korištenu u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih) bila je 36,8% (95% CI: 12,5; 54,0) u djece u dobi od 2 do 5 godina i 50,6% (95% CI: 21,4; 68,6) u djece u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Imunogenost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U djece u dobi od 2 do 5 godina, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 264; 25 mikrograma) s onim u mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) prikazuje GMR od 1,014 (95% CI: 0,881, 1,167), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95% CI za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Povećanje geometrijske srednje vrijednosti (engl. *geometric mean fold rise* GMFR) od početka ispitivanja do 57. dana u te djece bilo je 183,3 puta (95% CI: 164,03; 204,91). Razlika u stopama seroodgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) između djece i mladih odraslih osoba bila je -0,4% (95% CI: -2,7%; 1,5%), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95% CI za SRR razliku $> -10\%$).

U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 230; 25 mikrograma) s onom mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) pokazala je GMR od 1,280 (95% CI: 1,115, 1,470), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95% CI za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Razlika u SRR stopama između dojenčadi/ male djece i mladih odraslih bila je 0,7% (95% CI: -1,0%, 2,5%), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95% CI za SRR razliku $> -10\%$).

U skladu s tim, unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za ostvarenje primarnog cilja imunogenosti ispunjeni su u obje dobne skupine, omogućavajući zaključak o djelotvornosti 25 mikrograma u djece u dobi od 2 do 5 godina i dojenčadi/ male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca (Tablice 4 i 5).

Tablica 4. Sažeti prikaz omjera srednjih geometrijskih koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 6 do 23 mjeseca s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 6 do 23 mjeseca n=230	Od 18 do 25 godina n=291	Od 6 do 23 mjeseca/ od 18 do 25 godina	
Test	Vre mens ka točka	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC omjer (95% CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon 2. doze	1780,7 (1606,4, 1973,8)	1390,8 (1269,1, 1524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	DA
		Seroodgovor % (95% CI)^d	Seroodgovor % (95% CI)^d	Razlika u stopi seroodgovora a % (95% CI)^e	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

GMC = Srednja geometrijska vrijednost koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni učinak. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95% CI su povratno transformirane u originalnu skalu u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95% CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95% CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10%, s brojčanom procjenom >-5%.

^c Završne srednje geometrijske koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95% CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95% CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Tablica 5. Sažeti prikaz omjera srednjih geometrijskih koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 2 do 5 godina s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 2 do 5 godina n=264	Od 18 do 25 godina n=291	Od 2 do 5 godina/ od 18 do 25 godina	
Test	Vre mens ka točka	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC omjer (95% CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
		1410, (1273,8, 1560,8)	1390,8 (1262,5, 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	

Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon druge doze	Seroodgovor % (95% CI) ^d	Seroodgovor % (95% CI) ^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95% CI) ^e	DA
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = Srednja geometrijska vrijednost koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni efekt. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95% CI su povratno transformirane u originalni razmjer u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95% CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95% CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10%, s brojčanom procjenom >-5%.

^c Završne srednje geometrijske koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95% CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95% CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Starije osobe

Cjepivo Spikevax (izvorni) procijenjeno je u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih, uključujući 3768 ispitanika u dobi od 65 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u mlađih odraslih ispitanika (18–64 godina) bila je podjednaka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Ispitivanja opće toksičnosti provedena su na štakorima (do 4 doze koje prelaze dozu za čovjeka primijenjene intramuskularno jednom svaka 2 tjedna). Opaženi su prolazni i reverzibilni edem i eritem na mjestu primjene injekcije te prolazne i reverzibilne promjene u laboratorijskim pretragama

(uključujući povećanja eozinofila, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena). Rezultati upućuju na to da je potencijal toksičnosti za ljude nizak.

Genotoksičnost/kancerogenost

Provedena su *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti sa SM-102, novom lipidnom komponentom cjepiva. Rezultati ukazuju da je potencijal genotoksičnosti za ljude vrlo nizak. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju razvojne toksičnosti, 0,2 ml formulacije cjepiva koja sadrži istu količinu mRNA (100 mikrograma) i druge sastojke koji se nalaze u jednoj dozi cjepiva Spikevax (izvorni) primijenjeno je ženka štakora intramuskularnim putem četiri puta: 28 i 14 dana prije parenja te 1. i 13. gestacijskog dana. Odgovori protutijela na SARS-CoV-2 bili su prisutni u ženki prije parenja do kraja ispitivanja 21. dana laktacije kao i kod fetusa i mladunčadi. U ispitivanju nije bilo štetnih učinaka povezanih s cjepivom na plodnost ženki, trudnoću, embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi ili na postnatalni razvoj. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Spikevax (izvorni) kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)
kolesterol
1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolklorid
acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja cjepivo smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Neotvoreno cjepivo može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Nakon prvog uvođenja igle u višedozne bočice (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju)

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 19 sati na 2 °C do 25 °C nakon prvog uvođenja igle (unutar dopuštenog razdoblja uporabe od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C i uključujući 24 sata na 8 °C do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se cjepivo ne iskoristi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Neotvorena jednodozna bočica (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, jednodozna bočica može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja, jednodozna bočica smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene jednodozne bočice kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se jednodozna bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Jednodozna bočica može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, napunjena štrcaljka može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene napunjene štrcaljke kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se napunjena štrcaljka, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Napunjena štrcaljka može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja višedozne bočice nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih višedoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Jednodoznu bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih jednodoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih jednodoznih bočica cjepiva u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, jednodozne bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih napunjenih štrcaljki u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih napunjenih štrcaljki s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, napunjene štrcaljke se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozna bočica)

Višedozna bočica s 2,5 ili 5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijски prsten).

Veličina pakiranja:

10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 5 ml.

Na tržištu ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozna bočica)

Jednodozna bočica s 0,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1) zatvorena čepom (klorobutilna guma) s plavom *flip-off* plastičnom kapicom i prstenom (alumijski prsten).

Veličina pakiranja: 10 jednodoznih bočica. Jedna bočica sadrži 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka (štrcaljka od cikloolefinskog polimera) s 0,5 ml disperzije, s čepom klipa (obložena bromobutilna guma) i kapicom na vrhu (bromobutilna guma, bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba pripremiti i primijeniti obučeni zdravstveni radnik primjenom aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost disperzije.

Bočice i napunjene štrcaljke čuvaju se zamrznute na $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozna bočica)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu. Nemojte probijati čep bočice više od 20 puta.

U svakoj višedoznoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje 5 ili 10 doza od 0,5 ml ili 10 ili 20 doza od 0,25 ml, ovisno o veličini bočice.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (Tablica 6).

Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 6. Upute za odmrzavanje višedozne bočice prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	$2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$	2 sata i 30 minuta	$15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C

Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.

Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.

Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozna bočica)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku. Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 10 bočica može se odmrznuti u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (Tablica 7). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 7. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutije prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Jednodozna bočica	2°C do 8°C	45 minuta	15°C do 25°C	15 minuta
Kutija	2°C do 8°C	1 sat 45 minuta	15°C do 25°C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2 do 8°C, ostavite svaku bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) približno 15 minuta prije davanja.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Višedozna bočica

Primjena


Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrтите bočicu.
Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**

Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

- potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**
- provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozirne čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za primjenu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dolazi u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana) mRNA i mora se odmrznuti prije primjene.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (Tablica 8). Kada se štrcaljka odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 8. Uputa za odmrzavanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 napunjenih štrcaljki u blisteru i kutiji prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45

Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140
--------	-------	-----	---------	-----

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Koristiti sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- S vrha štrcaljke ukloniti kapicu okretanjem u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu.
- Pričvrstiti iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinuti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12/2022

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

