

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje	večodmerna 2,5 ml viala (modra snemljiva zaporka)	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje	enoodmerna 0,5 ml viala (modra snemljiva zaporka)	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Davesomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.4-5). Proteini S SARS-CoV-2 različice omikron linij BA.4 in BA.5 so identični.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
bela do belkasta disperzija (pH: 7,0–8,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2 pri posameznikih, starih 12 let in več, ki so predhodno prejeli vsaj primarno shemo cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerk cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je 0,5 ml in se daje intramuskularno.

Med dajanjem cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 in zadnjim predhodnim odmerkom cepiva proti COVID-19 mora miniti vsaj 3 mesece.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je indicirano samo za posameznike, ki so predhodno prejeli vsaj primarno shemo cepljenja proti COVID-19.

Za podrobnosti o primarni shemi cepljenja za osebe, stare 12 let in več, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri posameznikih, starih 65 let ali več, ni potrebno prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti.

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva Spikevax se ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri posameznikih, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so poročali o anafilaksiji. V primeru pojava anafilaktične reakcije po cepljenju s cepivom je treba takoj zagotoviti ustrezno zdravljenje in nadzor.

15 minut po cepljenju priporočamo pozorno spremljanje. Posameznikom, ki so doživeli anafilaksijo po prejemu predhodnega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), se ne sme dati nadaljnjih odmerkov cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis.

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili predvsem v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom, in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je profil tveganja podoben za drugi in tretji odmerek.

Iz razpoložljivih podatkov je razvidno, da se potek miokarditisa in perikarditisa po cepljenju ne razlikuje od miokarditisa ali perikarditisa na splošno.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, kratka sapa ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem lahko kot psihogeni odziv na vbrizgavanje z injekcijsko iglo pride do reakcij, povezanih s tesnobo, kamor spadajo tudi vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventiliranje ali s stresom povezane reakcije. Pomembno je, da se vzpostavi previdnostne ukrepe, ki bi preprečili poškodbo posameznikov v primeru omedlevanja.

Sočasna bolezen

Cepljenje posameznikov s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutnim vnetjem je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru blažje okužbe in/ali blago povišane temperature.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Podobno kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba posameznikom, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje ter posameznikom s trombocitopenijo ali katero koli motnjo koagulacije (kot denimo hemofilijo), cepivo dajati previdno, saj lahko po intramuskularnem injiciranju pri omenjenih posameznikih pride do krvavenja ali podplutb.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruha sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - *capillary leak syndrome*). Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome CLS, da se bolezen takoj prepozna in začne zdraviti. Pri posameznikih z anamnezo CLS je treba cepljenje načrtovati v sodelovanju z ustreznimi zdravniki specialisti.

Imunokompromitirani posamezniki

Učinkovitost in varnost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nista bili ocenjeni pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je lahko pri imunokompromitiranih posameznikih manjša.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo omogoča cepivo, je neznano, saj se ga še vedno določa v okviru kliničnih študij, ki trenutno potekajo.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,5 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno dajanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 z drugimi cepivi ni bilo preučeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Vendar veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne navajajo posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Ker so razlike med cepivoma omejene na zaporedje proteina bodice in ni klinično pomembnih razlik v reaktogenosti, se cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne navajajo posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov kar zadeva vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30 351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 15 185) ali placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22 831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 do 64 let, 7520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (92 %), utrujenost (70 %), glavobol (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgiya (46,4 %), mrzlica (45,4 %), navzea/bruhanje (23 %), otekanje/občutljivost pazduhe (19,8 %), povišana telesna temperatura (15,5 %), otekanje na mestu injiciranja (14,7 %) in rdečica (10 %). Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju. Z višjo starostjo je bila povezana nekoliko nižja pogostnost reakcij po cepljenju.

Na splošno je bila incidenca nekaterih neželenih učinkov v mlajših starostnih skupinah večja: incidenca otekanja/občutljivosti pazduhe, utrujenosti, glavobola, mialgije, artralgiye, mrzlice, navzee/bruhanja in povišane telesne temperature je bila večja pri posameznikih, starih od 18 do < 65 let, kot pri posameznikih, starih 65 let ali več.

O lokalnih in sistemskih neželenih učinkih so pogosteje poročali po 2. odmerku kot po 1. odmerku.

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze v več delih, ki je bila opravljena v ZDA. Prvi del študije je vključeval 3726 udeležencev, starih od 12 do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2486) ali placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, o katerih so pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (97 %), glavobol (78 %), utrujenost (75 %), mialgija (54 %), mrzlica (49 %), otekanje/občutljivost pazduhe (35 %), artralgiya (35 %), navzea/bruhanje (29 %), otekanje na mestu injiciranja (28 %), eritem na mestu injiciranja (26 %) in povišana telesna temperatura (14 %).

Ta študija je prešla v odprto študijo 2./3. faze, v kateri je 1346 udeležencev, starih od 12 do 17 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 5 mesecev po drugem odmerku primarne serije. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza študije za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 preskušancev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4016 preskušancev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 3012) ali placebo (n = 1004). V 2. delu ni sodeloval noben preskušanez iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med preskušanci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 let do 11 let, po dajanju primarne serije (v 2. delu), so bili bolečina na mestu injiciranja (98,4 %), utrujenost (73,1 %), glavobol (62,1 %), mialgija (35,3 %), mrzlica (34,6 %), navzea/bruhanje (29,3 %), otekanje/občutljivost pazduhe (27,0 %), zvišana telesna temperatura (25,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,3 %) in artralgiya (21,3 %).

Protokol študije je bil spremenjen tako, da je obsegal odprto fazo s poživitvenim odmerkom, ki je vključevala 1294 udeležencev, starih od 6 do 11 let, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 6 mesecev po drugem odmerku primarne serije. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let

V ZDA in Kanadi so opravili randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalce slepo študijo 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ta študija je vključevala 10 390 preskušancev, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 7798) ali placebo (n = 2592).

Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let; od 2 let do 5 let; in od 6 mesecev do 23 mesecev. Ta pediatrična študija je vključevala 6388 udeležencev, starih od 6 mesecev do 5 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 4791) ali placebo (n = 1597). Demografske značilnosti so bile med preskušanci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

V tej klinični študiji so bili neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, po dajanju primarne serije razdražljivost/jok (81,5 %), bolečina na mestu injiciranja (56,2 %), zaspanost (51,1 %), izguba apetita (45,7 %), zvišana telesna temperatura (21,8 %), oteklina na mestu injiciranja (18,4 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (12,2 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 24 do 36 mesecev, po dajanju primarne serije so bili bolečina na mestu injiciranja (76,8 %), razdražljivost/jok (71,0 %), zaspanost (49,7 %), izguba apetita (42,4 %), zvišana telesna temperatura (26,1 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %), oteklina na mestu injiciranja (15,7 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (11,5 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 37 mesecev do 5 let, po dajanju primarne serije so bili bolečina na mestu injiciranja (83,8 %), utrujenost (61,9 %), glavobol (22,9 %), mialgija (22,1 %), zvišana telesna temperatura (20,9 %), mrzlica (16,8 %), navzea/bruhanje (15,2 %), otekanje/občutljivost pazduhe (14,3 %), artralgiya (12,8 %), eritem na mestu injiciranja (9,5 %) in oteklina na mestu injiciranja (8,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljen varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v več kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom:

- 30 351 odraslih, starih ≥ 18 let,
- 3726 mladostnikov, starih od 12 do 17 let,
- 4002 otroka, stara od 6 let do 11 let,
- 6388 otrok, starih od 6 mesecev do 5 let,
- in na izkušnjah po prihodu cepiva na trg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni glede na naslednji dogovor za pogostnost pojavljanja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (Preglednica 2).

Preglednica 2: Neželeni učinki iz kliničnih študij cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in iz izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in posameznikih, starih 6 mesecev ali več

Organski sistem MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek/učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost	anafilaksa preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit†
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	razdražljivost/jok†
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol zaspanost†
	Občasni	omotica
	Redki	akutna periferna ohromelost obraza‡ hipesteziya paresteziya
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis
		perikarditis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea/bruhanje
	Pogosti	driska
	Občasni	bolečine v trebuhu§
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj
	Občasni	urtikarija¶

	Neznana pogostnost	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mialgija artralgija
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev#
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja utrujenost mrzlica povišana telesna temperatura otekanje na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja
	Pogosti	urtikarija na mestu injiciranja izpuščaj na mestu injiciranja zapoznela reakcija na mestu injiciranja ♠
	Občasni	srbečica na mestu injiciranja
	Redki	otekanje obraza♥
	Neznana pogostnost	obsežna oteklina cepljene okončine

*Limfadenopatija je bila zabeležena kot limfadenopatija pazduhe na strani injiciranja. V nekaterih primerih so bile prizadete druge bezgavke (npr. vratne, supraklavikularne)

†Opažen pri pediatrični populaciji (starost od 6 mesecev do 5 let).

‡Med obdobjem varnostnega spremljanja so o akutni periferni ohromelosti obraza (ali paralizi) poročali trije udeleženci v skupini, cepljeni s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in en udeleženelec v skupini, cepljeni s placebom. Do omenjenega neželenega učinka je pri udeležencih v skupini, cepljeni s cepivom, prišlo 22 dni, 28 dni oziroma 32 dni po 2. odmerku.

§Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 6 let do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in 0 % v skupini, ki je prejela placebo.

¶Urtikarijo so opazili tako z akutnim nastopom (v nekaj dneh po cepljenju) kot z zapoznelim nastopom (do približno dveh tednov po cepljenju).

#Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

♠Mediani čas do pojava je bil 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediano trajanje je bilo 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

♥Prišlo je do dveh resnih neželenih učinkov otekanja obraza pri prejemnikih cepiva z anamnezo vbrizgavanja dermatoloških polnil. Do otekanja je prišlo 1. oziroma 3. dan glede na dan cepljenja.

Reakcije po cepljenju in varnostni profil pri 343 preskušancih, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in ki so bili na začetku raziskave seropozitivni na SARS-CoV-2, so bili primerljivi z reakcijami po cepljenju in varnostnim profilom pri preskušancih, ki so bili ob izhodišču seronegativni na SARS-CoV-2.

Odrasli (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076). V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) primarnega cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V odprti fazi te študije je 167 od teh udeležencev prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka primarnega cepljenja. Profil zbranih neželenih učinkov za poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) je bil podoben tistemu po drugem odmerku v primarnem cepljenju.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (poživitveni odmerek)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je imelo profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek. Pogostnost neželenih učinkov po imunizaciji s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bila prav tako podobna ali manjša glede na prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) in glede na drugi odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v primarni seriji (100 mikrogramov). Novi varnostni signali niso bili ugotovljeni.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95% IZ 1,299–1,333) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je bilo v 28 dneh po drugem odmerku 1,88 (95% IZ 0,956–2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden, in navedejo tudi številko serije zdravila, če je le-ta na voljo.

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in zdravljenje morebitnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, druga virusna cepiva, oznaka ATC: J07BX03

Mehanizem delovanja

Cepivi Spikevax (elasomeran) in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/ imelasomeran) vsebujeta mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNK kodira konični protein virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, modificiran z 2 substitucijama prolina v večkrat ponovljenem zaporedju sedmih aminokislin v domeni 1 (heptad repeat 1) (S-2P); s tem se protein bodice stabilizira v prefuzijsko konformacijo. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavke privzamejo lipidni nanodelec in vnesejo zaporedje mRNK v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNK ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom, se ne podvaja in se izraža prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi. Izraženi, na membrano vezani konični protein virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuji antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19. Nukleozidno spremenjena mRNK v cepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) je formulirana v lipidnih delcih, ki omogočajo dostavo nukleozidno spremenjene mRNK v gostiteljske celice in s tem omogočijo izražanje antigena S SARS-CoV-2. Cepivo izzove imunski odziv na antigen S, kar ščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Del G študije P205 je ocenil varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, danega kot drugi poživitveni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo in poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) vsaj 3 mesece pred vključitvijo. V delu F P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 mikrogramov/25 mikrogramov) kot drugi poživitveni odmerek, skupina dela G pa služi kot primerjalna skupina znotraj študije, ki ni sočasna s skupino cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

V tej študiji je analiza primarne imunogenosti temeljila na naboru primarne imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred poživitvenim odmerkom). V primarni analizi je bila prvotna geometrična sredina titra (GMT) nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 in ustrezen 95-% IZ 6422,3 (5990,1; 6885,7) in 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dni po poživitvenih odmerkih cepiv Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ta GMT predstavljajo razmerje med odzivom cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) proti podedovanemu sevu SARS CoV-2 (D614G). GMR (97,5-% IZ) je bil 1,22 (1,08; 1,37), kar je ustrezalo vnaprej določenemu merilu neinferiornosti (spodnja meja 97,5-% IZ $\geq 0,67$).

Ocenjeni GMT nevtralizirajočih protiteles proti Omicron-u, BA.1 29. dan, je bil 2479,9 (2264,5; 2715,8) oziroma 1421,2 (1283,0; 1574,4) v skupini s poživitvenim odmerkom s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (97,5 % IZ) pa je bil 1,75 (1,49; 2,04), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ >1).

Klinična učinkovitost pri odraslih

Študija pri odraslih je bila randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 3. faze (NCT04470427), iz katere so bili izključeni imunokompromitirani posamezniki ali posamezniki, ki so v obdobju 6 mesecev pred študijo prejeli imunosupresive, noseče posameznice ali posamezniki z znano anamnezo okužbe z virusom SARS-CoV-2. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Cepiva proti gripi so bila lahko dana 14 dni pred ali po katerem koli odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Sodelujoči, ki so želeli prejeti placebo ali cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so smeli prejeti izdelke iz krvni/plazme ali imunoglobuline najmanj 3 mesece pred študijo.

Mediano spremljanje glede razvoja bolezni COVID-19 pri skupno 30 351 preskušancih je bilo 92 dni (razpon: 1–122).

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28 207 preskušancev, ki so prejeli bodisi cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 14 134) ali placebo (n = 14 073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen. Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starost preskušancev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. 98 % oseb je prejelo drugi odmerek od 25 dni do 35 dni po 1. odmerku (kar ustreza od -3 do +7 dni okrog intervala 28 dni).

Primere COVID-19 so potrdili z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT PCR - Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presojo. Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v Preglednici 3.

Preglednica 3: Analiza učinkovitosti cepiva: potrjen COVID-19[#] ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – nabor po protokolu

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo)			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-% IZ)*
	Preskušanci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	Preskušanci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	
Skupaj (≥18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 do < 75	2953	4	5586	2864	22	31 744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41 968	100 % (NE, 100)

[#] COVID-19: simptomatski COVID-19, ki zahteva pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po 2. odmerku.

*Učinkovitost cepiva in 95-% interval zaupanja (IZ) pri stratificiranem Coxovem modelu proporcionalnega tveganja.

**IZ ni prilagojen za multipliciteto. Statistične analize, prilagojene glede na multipliciteto, so bile izvedene v vmesni analizi na osnovi manj primerov COVID-19, o katerih na tem mestu ne poročamo.

Med vsemi preskušanci iz populacije PPS v skupini s cepivom niso poročali o primerih hudega COVID-19, v skupini s placebom pa so poročali o 30 od 185 (16 %) primerih. Od 30 udeležencev s

hudo boleznijo jih je bilo 9 hospitaliziranih, 2 od njih pa sta bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego. Večina preostalih hudih primerov je izpolnila le merilo nasičenosti s kisikom (SpO₂) za hudo bolezen (≤ 93 % na sobnem zraku).

Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri preprečevanju COVID-19, ne glede na predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 (kar se določi s pomočjo serologije ob izhodišču in s testiranjem vzorca brisa nosnega dela žrela), od 14. dne po 2. odmerku je znašala 93,6 % (95 % interval zaupanja 88,6; 96,5 %).

Poleg tega je analiza podskupin primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazala podobne ocene opazovanega dogodka učinkovitosti ne glede na spol, etnično skupino in tudi pri udeležencih s sočasnimi boleznimi, povezanimi z visokim tveganjem za hud COVID-19.

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076). V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) kot primarno cepljenje. V odprti fazi je 149 od teh udeležencev (nabor po protokolu) prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka v primarnem cepljenju. Pokazalo se je, da en poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) povzroči geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR) nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z nevtralizirajočimi protitelesi pred poživitvenim odmerkom za 12,99 (95-% IZ: 11,04; 15,29). GMFR nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z 28 dnevi po drugem odmerku (primarno cepljenje) je bil 1,53 (95-% IZ: 1,32; 1,77).

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih

Varnost in imunogenost heterolognega poživitvenega cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so preučevali v študiji, ki jo je uvedel raziskovalec, pri 154 preskušancih. Najkrajši časovni interval med primarno serijo cepiva proti COVID-19 na podlagi vektorja ali na podlagi RNK in poživitvenega cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bil 12 tednov (razpon: 12 tednov do 20,9 tedna). Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili 1 dan pred dajanjem ter na 15. in 29. dan po poživitvenem odmerku. Poživitveni odziv je bil dokazan ne glede na primarno cepljenje.

Na voljo so samo kratkoročni podatki o imunogenosti; dolgotrajna zaščita in imunološki spomin trenutno nista znana.

Varnost in imunogenost sedmih cepiv proti COVID-19 kot tretji (poživitveni) odmerek v Združenem kraljestvu

COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom, ki jo je uvedel raziskovalec, s podskupino za raziskovanje podrobne imunologije. Preskušanci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi od drugega odmerka minilo vsaj 84 dni. Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga preskušanci dobro prenašali ne glede na primarno serijo. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po poživitvenem odmerku.

Nevtralizirajoča protitelesa pred poživitvijo in po njej proti različici B.1.617.2 (delta) pri odraslih
Rezultati testa nevtralizacije psevdovirusa (PsVNA – pseudovirus neutralisation assay) proti različici B.1.617.2 (delta), določeni pred poživitvenim odmerkom in na 29. dan po njem so pokazali, da je

dajanje poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (0,25 ml, 50 mikrogramov) pri odraslih povzročilo 17-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles proti različici delta v primerjavi z ravnmi pred poživitvenim odmerkom (GMFR = 17,28; 95-% IZ: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let. Študija še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2:1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti je bila izvedena pri 3181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2139) bodisi placebo (n = 1042) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat testa RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri so se začeli 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let – po primarnem cepljenju s cepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti, v kateri so ocenjevali 50-% nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena po podskupinah imunogenosti po protokolu pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let (n = 340), v študiji pri mladostnikih, ter pri udeležencih, starih od 18 do 25 let (n = 296), v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. Razmerje geometričnih sredin (GMR – geometric mean ratio) titrov nevtralizirajočih protiteles pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, je bilo v primerjavi z 18- do 25-letniki 1,08 (95-% IZ: 0,94; 1,24). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,2 % (95-% IZ: -1,8; 2,4). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti poživitvene faze te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 12 do 17 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije (57. dan) pri mlajših odraslih (starih od 18 do 25 let) v študiji za odrasle. O učinkovitosti 50-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC – geometric mean concentration] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR – seroresponse rate]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mlajših odraslih (18 do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 12 do 17 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 5 mesecev po zaključku primarne serije (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 257 udeležencev s poživitvenim odmerkom v tej študiji in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije mlajših odraslih (starih ≥ 18 do ≤ 25 let), ki so predhodno opravili primarno serijo cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali

viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije oziroma pred poživitvenim odmerkom.

GMR poživitvenega odmerka pri mladostnikih za GMC 29. dne v primerjavi z mlajšimi odraslimi: GMR 57. dne je bil 5,1 (95-% IZ: 4,5; 5,8), kar ustreza merilom neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667 (1/1,5); točkovna ocena $\geq 0,8$); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: 0,8; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Pri 257 udeležencih je bil GMC nAb pred poživitvenim (poživitveni odmerek - 1. dan) 400,4 (95-% IZ: 370,0; 433,4); na 29. dan po poživitvenem odmerku je bil GMC 7172,0 (95-% IZ: 6610,4; 7781,4). GMC po poživitvenem odmerku se je na 29. dan po poživitvenem odmerku povečal približno za 18-krat glede na GMC pred poživitvenim odmerkom, kar dokazuje moč poživitvenega odmerka pri mladostnikih. SRR je bil 100 (95-% IZ: 98,6; 100,0).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča, da o učinkovitosti cepiva sklepamo iz študije pri odraslih.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa klinična študija 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Preskušanci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. Skupno je bilo 4011 preskušancev randomiziranih v razmerju 3:1, da so prejeli 3 odmerke cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placeba v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3497 preskušancih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml na 0. in 1. mesec) bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2644) bodisi placeba (n = 853) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med preskušanci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri so se začeli 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so bili trije primeri COVID-19 (0,1 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa štirje primeri COVID-19 (0,5 %).

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Analiza, v kateri so ocenjevali 50-odstotne nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena v podskupini otrok, starih od 6 let do 11 let (n = 319) v pediatrični študiji, in pri udeležencih, starih od 18 do 25 let (n = 295) v študiji odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bilo v primerjavi z 18- do 25-letniki 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 do 11 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti poživitvene faze te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 6 do 11 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije (57. dan) pri mlajših odraslih (starih od 18 do 25 let) v tisti študiji, kjer je bila dokazana 93-% učinkovitost. O učinkovitosti 25-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC] nAb in stopnja serološkega odziva

[SRR]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 6 do 11 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 6 mesecev po zaključku primarne serije (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 95 udeležencev s poživitvenim odmerkom pri otrocih, starih od 6 do 11 let, in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije mlajših odraslih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije oziroma pred poživitvenim odmerkom.

Pri 95 udeležencih je bil GMC na 29. dan po poživitvenem odmerku 5847,5 (95-% IZ: 4999,6; 6839,1). SRR je bil 100 (95-% IZ: 95,9; 100,0). Preučevali so serumske ravni nAb pri otrocih, starih od 6 do 11 let, v podskupini za imunogenosti po protokolu z negativnim statusom SARS-CoV-2 pred poživitvijo in primerjavo s tistimi pri mlajših odraslih (starih od 18 do 25 let). GMR poživitvenega odmerka za GMC 29. dne v primerjavi z GMC 57. dne pri mlajših odraslih je bil 4,2 (95-% IZ [3,5; 5,0]), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -3,5; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča sklepanje o učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva. Hiter povratni odziv, viden v 4 tednih po poživitvenem odmerjanju, je dokaz robustnega primarnega cepljenja, ki ga povzroči primarna serija cepiva Spikevax.

Nevtralizirajoča protitelesa proti različici B.1.617.2 (delta) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let
Vzorci seruma iz podskupine za oceno imunogenosti po protokolu (n = 134) iz pediatrične študije, ki je v teku, pridobljeni ob izhodišču in na 57. dan, so bili testirani v PsVNA na podlagi različice B.1.617.2 (delta).

Pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bil GMFR od izhodišča do 57. dneva 81,77 (95-% IZ: 70,38; 95,00) za različico delta (izmerjeno s PsVNA). Poleg tega je merila serološkega odziva izpolnjevalo 99,3 % otrok.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Opravljena je bila potekajoča študija 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri zdravih otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let. Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let; od 2 let do 5 let; in od 6 mesecev do 23 mesecev.

Opisna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 21. februarja 2021, je bila izvedena pri 5476 preskušancih, ki so bili stari od 6 mesecev do 5 let in so prejeli dva odmerka (na 0. in 1. mesec) bodisi cepiva Spikevax (n = 4105) bodisi placebo (n = 1371) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 (t.i. nabor po protokolu za učinkovitost). Med preskušanci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

Mediana dolžina spremljanja učinkovitosti po 2. odmerku je bila 71 dni za udeležence, stare od 2 let do 5 let, in 68 dni za udeležence, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Učinkovitost cepiva v tej študiji so opazovali v obdobju, ko je bila različica B.1.1.529 (omikron) prevladujoča različica v obtoku.

Učinkovitost cepiva v 2. delu nabora po protokolu za učinkovitost kar zadeva primere COVID-19 14 dni ali več po 2. odmerku z uporabo »definicije primera COVID-19 P301« (tj. definicije, uporabljene v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih) je bila 36,8 % (95 % IZ: 12,5; 54,0) za otroke, stare od 2 let do 5 let, in 50,6 % (95-% IZ: 21,4; 68,6) za otroke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Pri otrocih, starih od 2 do 5 let, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 264; 25 mikrogramov) z odzivi mlajših odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,014 (95-% IZ: 0,881; 1,167), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFRod izhodišča do 57. dne za te otroke je bil 183,3 (95-% IZ: 164,03; 204,91). Razlika v stopnjah serološkega odziva (SRR) med otroki in mlajšimi odraslimi je bila 0,4 % (95-% IZ: -2,7 %; 1,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike $SRR > -10$ %).

Za dojenčke in malčke, stare od mesecev 6 do 23 mesecev, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 230; 25 mikrogramov) z odzivi mlajših odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,280 (95-% IZ: 1,115; 1,470), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Razlika v stopnjah SRR med dojenčki/malčki in mlajšimi odraslimi je bila 0,7 % (95 % IZ: -1,0 %; 2,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %).

V skladu s tem so bila vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti izpolnjena za obe starostni skupini, kar je omogočilo sklepanje o učinkovitosti 25 mikrogramov tako pri otrocih, starih od 2 let do 5 let, kot pri dojenčkih in malčkih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev (preglednici 4 in 5).

Preglednica 4. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava posameznikov, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 6 mesecev do 23 mesecev n = 230	od 18 let do 25 let n = 291	od 6 mesecev do 23 mesecev/ od 18 let do 25 let	
Vsebnost	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z 0,5 x LLOQ. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$ in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni subjekta, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad 4 x LLOQ

ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Preglednica 5. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava posameznikov, starih od 2 let do 5 let, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 2 let do 5 let n = 264	od 18 let do 25 let n = 291	od 2 let do 5 let/ od 18 let do 25 let	
Vsebnost	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z 0,5 x LLOQ. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo > 0,8 in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni subjekta, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad 4 x LLOQ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Starejši

Cepljenje s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili pri posameznikih, starih 6 mesecev in več, vključno s 3768 preskušanci, starimi 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih preskušancih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Študije splošne toksičnosti so bile izvedene na podganah (te so intramuskularno prejele do 4 odmerke, ki so presegali odmerek za človeka, enkrat na vsaka 2 tedna). V laboratorijskih testih je bilo moč zaznati prehodne in reverzibilne edeme in eriteme na mestu injiciranja ter prehodne in reverzibilne spremembe (vključno s povečanjem števila eozinofilcev, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in fibrinogena). Rezultati kažejo na to, da je možnost toksičnosti za ljudi majhna.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študije genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* so bile izvedene z novo lipidno komponento cepiva (SM-102). Rezultati kažejo na to, da je možnost genotoksičnosti pri ljudeh zelo majhna. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji toksičnosti za razvoj je bilo 0,2 ml formulacije cepiva, ki je vsebovala enako količino mRNA (100 mikrogramov) in drugih sestavin, vključenih v en človeški odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), štirikrat intramuskularno dane podganjim samicam: 28 in 14 dni pred parjenjem ter na 1. in 13. dan brejosti. Odzivi protiteles proti SARS-CoV-2 so bili prisotni pri samicah-materah pred parjenjem in do konca študije na 21. dan laktacije, prav tako pa tudi pri plodovih in potomcih. Prišlo ni do nikakršnih s cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost in brejost samic, razvoj zarodka, ploda ali potomca ali na razvoj po rojstvu. Podatkov o prehajanju cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) skozi placento ali izločanje v mleko ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-((2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino)oktanoat)
holesterol

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)

trometamol

trometamolijev klorid

ocetna kislina

natrijev acetat trihidrat

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko neodprto vialo s cepivom največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte vialo cepiva, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi neodprta viala, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$** in zaščitena pred svetlobo, **porabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodene večodmerne vialo (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 19 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni oziroma 14 dni pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in vključno 24 ur pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo porabiti takoj. Če se cepiva ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Neodprta enoodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko enoodmerne vialo največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo. V tem obdobju lahko enoodmerne vialo do 12 ur prevažate pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte enoodmerne vialo, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi enoodmerna viala, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$** in zaščitena pred svetlobo, **porabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Enoodmerne vialo lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko napolnjene injekcijske brizge največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za napolnjene injekcijske brizge, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi napolnjena injekcijska brizga, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, porabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vial)

Shranjujte zamrznjeno (od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja večodmerne vial po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih večodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih vial v tekočem stanju do 12 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30- oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se viale odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe hraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial)

Shranjujte zamrznjeno (od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Enoodmerno vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30 oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se enoodmerne viale odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enoodmernih vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe hraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial) v napoljnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte zamrznjeno (od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30 oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se napolnjene injekcijske brizge odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se jih ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe hraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne viale)

2,5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično snemljivo zaporko (s tesnilom iz aluminija).

Velikost pakiranja:

10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne viale)

0,5 ml disperzije v enoodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično snemljivo zaporko (s tesnilom iz aluminija).

Velikost pakiranja: 10 enoodmernih vial. Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml disperzije v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z zamaškom (prevlečena bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (bromobutilna guma, brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cepivo mora pripraviti in dajati usposobljeni zdravstveni delavec, z uporabo aseptične tehnike, da se tako zagotovi sterilnost disperzije.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne viale)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Preverite, da ima viala modro snemljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če ima viala modro snemljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tisto formulacijo.

Priporočljivo je, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Vsaka večodmerna viala vsebuje dodatno polnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 5 odmerkov po 0,5 ml.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 6). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 6. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
rokta uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
rokta uporabnosti
2 °C do 8 °C

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.

Prebodeno vialo zavrzite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz vialo z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.

Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodele za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Preverite, da ima viala modro snemljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če ima viala modro snemljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tisto formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 7). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 7. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minute)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minute)
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so vialo odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Večodmerne vialo

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni oмот vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli,

bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 8). Kadar napolnjeno injekcijsko brizgo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 8. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2 – 8	55	15 – 25	45
škatla	2 – 8	155	15 – 25	140

Preverite, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tisto formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge vidne delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Odstranite pokrovček konice z brizge tako, da ga odvijete v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urinega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.

Odstranjevanje

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1507/006

EU/1/20/1507/009

EU/1/20/1507/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 3. oktober 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.