

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză care conține 10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau un maximum de 20 de doze a câte 0,25 ml fiecare.

O doză (0,5 ml) conține elasomeran, un vaccin ARNm COVID-19 100 de micrograme (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

O doză (0,25 ml) conține elasomeran, un vaccin ARNm COVID-19 50 micrograme (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

Elasomeranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar, cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro*, acelulare, de la modele de ADN corespunzătoare, ce codifică proteina virală de suprafață (S) a SARS-CoV-2.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă
Dispersie de culoare albă până la aproape albă (pH: 7,0 - 8,0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spikevax este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste.

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare primară

Persoane cu vârsta de minimum 12 ani

Spikevax este administrat conform unei scheme cu 2 (două) doze a câte 100 micrograme (0,5 ml fiecare).

Persoane cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Spikevax este administrat conform unei scheme cu 2 (două) doze a câte 50 micrograme (0,25 ml fiecare), conținând 50 micrograme ARNm, care reprezintă jumătate din doza de vaccinare primară pentru persoanele cu vârsta de 12 ani și peste).

A doua doză trebuie administrată la 28 de zile după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Persoane imunocompromise sever cu vârsta de 12 ani și peste

A treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever, după un interval de cel puțin 28 de zile după cea de-a doua doză, la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste (0,5 ml, 100 micrograme) și la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (0,25 ml, 50 micrograme) (vezi pct. 4.4).

Doza de rapel

Persoane cu vârsta de minimum 18 ani

O doză de rapel de Spikevax (0,25 ml, care conține 50 micrograme de ARNm, reprezentând jumătate din doza administrată în cadrul schemei de vaccinare primară) trebuie să fie administrată intramuscular la adulți la cel puțin 3 luni după finalizarea schemei primare de vaccinare.

Spikevax poate fi utilizat cu rol de rapel la adulții cărora li s-a administrat o serie de vaccinare primară cu Spikevax sau o serie de vaccinare primară cu un alt vaccin ARNm sau cu un vaccin pe bază de vector adenoviral.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Spikevax la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârșnici

Nu este necesară o ajustare a dozelor pentru persoanele cu vârsta de peste 65 de ani.

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului.

A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu orice alte vaccinuri sau medicamente.

Pentru măsurile de precauție ce trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind decongelarea, manipularea și eliminarea vaccinului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

S-au raportat cazuri de anafilaxie la persoane cărora li s-a administrat Spikevax. Tratamentul și supravegherea medicale adecvate trebuie să fie mereu ușor accesibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Cea de-a doua doză de vaccin nu trebuie administrată persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după prima doză de Spikevax.

Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită și pericardită.

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua doză și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8).

Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Persoanele vaccinate trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome care indică miocardită sau pericardită, cum ar fi dureri toracice (acute și persistente), dispnee sau palpitații după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare ghidurile de specialitate și/sau să solicite consult de specialitate pentru diagnosticarea și tratarea acestei afecțiuni.

Riscul de miocardită după administrarea celei de a treia doze (0,5 ml, 100 micrograme) sau după administrarea dozei de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) de Spikevax nu a fost definit încă.

Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacțiile legate de stres pot apărea în asociere cu vaccinarea, ca reacție psihogenă la injecția cu ac. Este important ca aceste precauții să fie respectate, în vederea evitării altor leziuni cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată în cazul persoanelor cu boală acută severă, însoțită de febră sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei ușoare nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Ca și în cazul altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor care urmează un tratament anticoagulant sau celor diagnosticate cu trombocitopenie sau orice tulburare hemoragică (precum hemofilia), întrucât în urma administrării intramusculare, la aceste persoane pot să apară hemoragii sau echimoze.

Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax. Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea și siguranța vaccinului nu au fost evaluate în cazul persoanelor imunocompromise, incluzându-le pe cele cărora li se administrează tratament de imunosupresie. Eficacitatea Spikevax poate fi mai scăzută în cazul persoanelor imunocompromise.

Recomandarea de a lua în considerare administrarea unei a treia doze (0,5 ml pentru persoanele cu vârsta de 12 ani și peste; 0,25 ml pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani) la persoanele imunocompromise sever (vezi pct. 4.2) se bazează pe dovezi serologice limitate în cazul pacienților imunocompromiși după transplanturi de organe solide.

Durata protecției

Durata protecției conferite de vaccin nu este cunoscută și încă este în evaluare în cadrul studiilor clinice în desfășurare.

Limitările eficacității vaccinului

Este posibil ca persoanele să nu fie pe deplin protejate timp de până la 14 zile ulterioare administrării celei de-a doua doze. Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca vaccinarea cu Spikevax să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a Spikevax cu alte vaccinuri nu a făcut obiectul studiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de date observaționale de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat vreo creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Cu toate că datele despre rezultatele cu privire la sarcină ca urmare a vaccinării în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat un risc crescut de avort spontan. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fătului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Spikevax poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la Spikevax a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale de la femeile care au alăptat după vaccinare nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Spikevax nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Participanții cu vârsta de peste 18 ani

Siguranța Spikevax a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 30351 de participanți, cu vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=15185) sau placebo (n=15166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7520 (24,8%) de participanți aveau vârsta de 65 de ani și peste.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (92%), oboseală (70%), cefalee (64,7%), mialgie (61,5%), artralgie (64,6%), frisoane (45,4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19,8%), febră (15,5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14,7%) și eritem (10%). Majoritatea acestor reacții adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactivitate a fost asociată cu vârsta mai înaintată.

În general, a existat o incidență mai mare a unor reacții adverse în rândul persoanelor mai tinere: incidența inflamației/durerei la nivelul axilelor, oboselii, cefaleei, mialgiei, artralgiei, frisoanelor, greței/vărsăturilor și febrei a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani, comparativ cu cei cu vârsta de 65 de ani și peste. Reacțiile adverse locale și sistemice au fost raportate mai frecvent după Doza 2, decât după Doza 1.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Datele de siguranță pentru administrarea Spikevax la adolescenți au fost colectate într-un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=2,486) sau placebo (n=1,240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei la care s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (97%), cefalee (78%), oboseală (75%), mialgie (54%), frisoane (49%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilelor (35%), artralgie (35%), greață/vărsături (29%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (28%), eritem la nivelul locului de administrare a injecției (26%) și febră (14%).

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Datele privind siguranța pentru Spikevax la copii au fost colectate în cadrul unui studiu clinic de fază 2/3, cu două părți, randomizat, în regim orb pentru observator, efectuat în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Partea 1 este o fază în regim deschis a studiului, pentru evaluarea siguranței, selectarea dozei și evaluarea imunogenității și a inclus 380 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (0,25 ml) de Spikevax. Partea 2 este faza controlată cu placebo pentru evaluarea siguranței și a inclus 4 016 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză (0,25 ml) de Spikevax (n=3 012) sau placebo (n=1 004). În Partea 2 nu a fost inclus niciun participant din Partea 1. Caracteristicile demografice au

fost similare în rândul participanților cărora li s-a administrat Spikevax și al celor cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, în urma administrării schemei primare de vaccinare au fost durerea la locul de administrare a injecției (98,4%), oboseala (73,1%), cefaleea (62,1%), mialgia (35,3%), frisoanele (34,6%), greața/vărsăturile (29,3%), tumefierea/sensibilitatea axilară (27,0%), febra (25,7%), eritemul la locul de administrare a injecției (24,0%), tumefiere la locul de administrare a injecției (22,3%) și artralgia (21,3%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-un studiu clinic controlat cu placebo, efectuat la 30 351 adulți cu vârsta ≥ 18 ani, într-un alt studiu efectuat la 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și un alt studiu cu 4 002 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, precum și din experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în funcție de următoarea convenție privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datelor disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 1).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax și din experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse (Reacție adversă)
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută** Hipoestezie Parestezie
Tulburări cardiace	Foarte rare	Miocardită
		Pericardită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală***
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare Eritem la nivelul locului de administrare
		Frecvente
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței*****

*Limfadenopatia a fost observată ca limfadenopatie axilară, pe aceeași parte cu locul injectării. În unele cazuri, au fost afectați alți ganglioni limfatici (de exemplu cei de la nivel cervical, supraclavicular).

**În perioada de monitorizare, trei participanți din grupul în care s-a administrat Spikevax și un participant din grupul în care s-a administrat placebo au raportat paralizie facială periferică acută (paralizie). Reacția participanților din grupul în care s-a administrat vaccinul a debutat la 22, 28 și 32 de zile după administrarea Dozei 2.

*** S-a observat durere abdominală la copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani): 0,2% în grupul în care s-a administrat Spikevax și 0% în grupul în care s-a administrat placebo.

****Timpul median până la debut a fost de 9 zile după prima injecție și 11 zile după a doua injecție. Durata mediană a fost de 4 zile după prima injecție și 4 zile după a doua injecție.

*****Două evenimente adverse grave de tumefiere la nivelul feței au fost raportate la persoanele cărora li s-au administrat anterior injecții de tip umplere dermică. Debutul tumefierii a fost raportat în Ziua 1, respectiv Ziua 3 față de ziua vaccinării.

Reactogenitatea și profilul de siguranță la 343 de subiecți cărora li s-a administrat Spikevax, care erau seropozitivi SARS-CoV-2 la momentul inițial, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții seronegativi SARS-CoV-2 la momentul inițial.

Participanți cu vârsta de minimum 18 ani (doza de rapel)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) conform schemei de vaccinare primară pentru vaccinul Spikevax. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 167 de participanți s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. Profilul reacțiilor adverse solicitate pentru doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) a fost similar celui observat după a doua doză din cadrul schemei de vaccinare primară.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Miocardită

Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Spikevax este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Spikevax. Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu aproximativ 1,316 (Î 95 % 1,299-1,333) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze de s-au constatat cu 1,88 (Î 95 % 0,956-2,804) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat și include numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În caz de supradoză, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și acordarea de tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, alte vaccinuri antivirale, codul ATC: J07BX03

Mecanism de acțiune

Spikevax (elasomeran) conține nanoparticule lipidice cu ARNm integrat. ARNm codifică proteina virală de suprafață completă a SARS-CoV-2, cu 2 substituții de prolină în cadrul domeniului 1 al repetării heptadice (S-2P) pentru stabilizarea proteinei de suprafață într-o conformație anterioară fuziunii. După injecția intramusculară, celulele de la locul injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. Sistemul de livrare ARNm se bazează pe principiul și observarea faptului că *in vivo* celulele pot prelua ARNm, îl pot traduce și pot exprima antigenul (antigenii) viral(i) în conformația dorită. ARNm livrat nu pătrunde în nucleul celular și nu interacționează cu genomul, nu se poate reproduce și este exprimat tranzitoriu, în principal prin celule dendritice și macrofage din sinusul subcapsular. Proteina de suprafață - legată de membrană a SARS-CoV-2 exprimată este apoi recunoscută de celulele imunitare ca antigen străin. Acest lucru declanșează răspunsuri ale celulelor T și B pentru generarea anticorpilor de neutralizare funcționali, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19.

Eficacitate clinică la adulți

Studiul clinic de fază 3 efectuat la adulți a fost randomizat, controlat cu placebo și în regim orb pentru observator (NCT04470427) și a exclus persoane imunocompromise sau cărora li s-au administrat imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele sau persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluși. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax sau la 14 zile după orice doză de Spikevax. Participanților li s-a solicitat să respecte un interval minim de 3 luni după administrarea unei transfuzii de sânge/produse plasmatică sau imunoglobuline anterior includerii în studiu, în vederea administrării fie de placebo sau Spikevax.

În total, 30351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Analiza populațională principală pentru studiul eficacității (denumită Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (n=14134), fie placebo (n=14073) și care au avut status negativ la testarea SARS-CoV-2 la momentul inițial. Populația de studiu PPS a inclus 47,4% femei, 52,6% bărbați, 79,5% persoane de origine caucaziană, 9,7% persoane de origine afro-americană, 4,6% persoane de origine asiatică și 6,2% persoane de altă origine. 19,7% dintre participanți au fost identificați ca fiind de origine hispanică sau latino-americană. Vârsta mediană a subiecților a fost de 53 de ani (interval 18-94). Un interval între administrarea dozelor de -7 zile până la +14 zile pentru imunizarea cu a doua doză (programată pentru ziua 29) a fost permis pentru includerea în PPS.

La 98% din persoanele cărora li s-a administrat vaccinul s-a administrat a doua doză la 25 până la 35 de zile după prima doză (corespunzând la -3 până la +7 zile, în jurul intervalului de 28 de zile).

Cazurile de COVID-19 au fost confirmate prin reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptază (RT PCR) și de o comisie de judecare clinică.

Eficacitatea globală a vaccinului și pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Analiza eficacității vaccinului: # cazuri COVID-19 confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – set per-protocol

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax			Placebo			% eficacitatea vaccinului (ÎI 95%)*
	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1000 persoane - ani	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1000 persoane - ani	
Global (≥18)	14134	11	3,328	14073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**

Între 18 și 65	10551	7	2,875	10.52 1	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
Între 65 și 75	2953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

COVID-19: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazuri începând cu 14 zile de la a doua doză.

*Eficacitatea vaccinului și intervalul de încredere (Î) de 95% conform modelului stratificat Cox al riscului proporțional

** Î nu este ajustat pentru multiplicitate. Analize statistice ajustate pentru multiplicitate au fost efectuate în cadrul unei analize intermediare, pe baza unui număr mai mic de cazuri COVID-19, neraportate aici.

În rândul tuturor subiecților din PPS, nu s-au raportat cazuri de boală COVID-19 severă în grupul la care s-a administrat vaccinul, comparativ cu 30 de cazuri din 185 (16%) raportate în grupul tratat cu placebo. Dintre 30 de participanți cu forma severă a bolii, 9 au fost spitalizați și 2 au fost internați într-o unitate de terapie intensivă. Majoritatea cazurilor severe rămase au îndeplinit doar criteriul de saturație a oxigenului (SpO2) pentru boală severă ($\leq 93\%$ măsurată într-o încăpere situată în condiții de atmosferă la nivelul mării).

Eficacitatea Spikevax împotriva COVID-19, indiferent de infectarea anterioară cu SARS-CoV-2 (determinată prin serologie la momentul inițial și testarea probelor de exsudat nazofaringian), începând de la 14 zile de la administrarea Dozei 2 a fost de 93,6% (interval de încredere 95% de 88,6-96,5%).

Mai mult, analizele per subgrupe pentru criteriile principale de evaluare a eficacității au prezentat estimări punctuale similare privind eficacitatea în funcție de sex, origine etnică și pentru participanții cu comorbidități medicale asociate unui risc crescut de boală COVID-19 severă.

Eficacitate clinică la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Studiul clinic efectuat la adolescenți este de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Un total de 3732 participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax sau placebo, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (n=2,139) fie de placebo (n=1,042) și au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul Per Protocol. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau afecțiuni medicale pre-existente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei la care s-a administrat placebo.

Boala COVID-19 a fost definită ca boală COVID-19 simptomatică, fiind necesare un test RT-PCR cu rezultat pozitiv și cel puțin 2 simptome sistemice sau un simptom respirator. Studiile au fost inițiate din a 14-a zi după administrarea celei de-a doua doze.

În grupul cu administrare de Spikevax nu au fost persoane cu boală COVID-19 simptomatică (zero cazuri) iar în grupul cu administrare de placebo au fost 4 persoane cu boală COVID-19 simptomatică.

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

O analiză a non-inferiorității, care evaluează generarea anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și răspunsul pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată în subseturile Per-Protocol pentru imunogenitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (n=340) în studiul clinic efectuat la adolescenți și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani (n=296) în studiul efectuat la adulți. Subiecții nu au avut dovadă imunologică sau virologică a existenței infectării cu SARS-CoV-2 înainte de începerea studiului. Media geometrică a ratei (MGR) de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,08 (ÎI 95% : 0,94, 1,24). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1,8, 2,4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru MGR > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Studiul pediatric este un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, în curs de desfășurare, de evaluare a siguranței, reactogenității și eficacității Spikevax la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Participanții cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluși din studiu. Au fost randomizați în total 4 011 participanți, în raport de 3:1, pentru a li se administra 2 doze de Spikevax sau placebo reprezentat de ser fiziologic, la interval de 1 lună.

S-a efectuat o analiză secundară de eficacitate, care a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate cumulate până la data limită de colectare a datelor, 10 noiembrie 2021, la 3 497 participanți cărora li s-au administrat două doze (0,25 ml, la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=2 644), fie de placebo (n=853) și aveau un status SARS-CoV-2 negativ la momentul inițial în Setul per protocol. Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo nu au existat diferențe notabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice.

COVID-19 a fost definit drept COVID-19 simptomatic, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile începând la 14 zile după administrarea celei de a doua doze.

Au existat trei cazuri de COVID-19 (0,1%) în grupul cu administrarea de Spikevax și patru cazuri de COVID-19 (0,5%) în grupul cu administrare de placebo.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

S-a efectuat o analiză care a evaluat titrurile de neutralizare 50% a SARS-CoV-2 și ratele de serorăspuns la 28 zile după doza 2, la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (n=319) în studiul pediatric și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani (n=295) în studiul la adulți. Subiecții nu prezentau dovezi imunologice sau virologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. RMG al titrurilor de anticorpi neutralizanți la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, în comparație cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, a fost 1 239 (ÎI 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de serorăspuns a fost de 0,1% (ÎI 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% a diferenței ratelor de serorăspuns > -10%).

Imunogenitatea la participanții cu vârsta de minimum 18 ani – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanții cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) de vaccin

Spikevax conform schemei de vaccinare primară. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 149 de participanți (Conform Setului Protocolului) s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 (ÎI 95%: 11,04, 15,59) ori a mediei geometrice (GMFR) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. GMFR a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (ÎI 95%: 1,32, 1,77), comparativ cu valoarea măsurată în intervalul de 28 de zile după doza 2 (din cadrul schemei de vaccinare primară) până la 28 de zile după doza de rapel.

Imunogenitatea unei doze de rapel după schema de vaccinare primară cu un alt vaccin COVID-19 autorizat la adulții cu vârsta de 18 ani și peste

Siguranța și imunogenitatea unui rapel heterolog cu Spikevax au fost studiate într-un studiu inițiat de investigator, cu 154 participanți. Intervalul de timp minim între schema de vaccinare primară cu un vaccin împotriva COVID-19 pe bază de vector sau pe bază de ARN și injecția de rapel cu Spikevax a fost de 12 săptămâni (interval: 12 săptămâni până la 20,9 săptămâni). Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 1, înainte de administrare și în Ziua 15 și Ziua 29 după doza de rapel. A fost demonstrat un răspuns la rapel indiferent de schema de vaccinare primară.

Sunt disponibile date numai cu privire la imunogenitatea pe termen scurt, nu se cunosc în prezent protecția pe termen lung și memoria imunologică.

Siguranța și imunogenitatea a șapte vaccinuri împotriva COVID-19 administrate ca a treia doză (rapel) în Regatul Unit

COV-BOOST este un studiu multicentric, randomizat, de fază 2, inițiat de investigator, de evaluare a vaccinării cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, cu un subgrup de investigare a imunologiei detaliate. Participanții erau adulți cu vârsta de 30 ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (erau permise comorbiditățile ușoare sau moderate, bine ținute sub control), cărora li se administraseră două doze, fie de vaccin Pfizer-BioNTech, fie de vaccin Oxford-AstraZeneca (prima doză în decembrie 2020, ianuarie 2021 sau februarie 2021) și trecuseră cel puțin 84 zile după a doua doză, până la momentul înrolării. Spikevax a determinat creșterea răspunsurilor în anticorpi și de neutralizare și a fost bine tolerat, indiferent de schema de vaccinare primară. Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 28 după doza de rapel.

Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), înainte de rapel și după rapel, la adulți

Rezultatele testului de neutralizare cu pseudovirus (TNVPs) împotriva variantei B.1.617.2 (Delta) cu determinare înainte de rapel și în Ziua 29 după rapel a demonstrat că administrarea unei doze de rapel de Spikevax (0,25 ml, 50 micrograme) la adulți a indus o creștere de 17 ori a anticorpilor neutralizanți împotriva variantei Delta, în comparație cu valorile anterioare rapelului (CMG = 17,28; ÎI 95%: 14,38, 20,77; n=295).

Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta) la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Probele serice ale subsetului de imunogenitate per protocol (n=134) din studiului pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNVPs asupra variantei B.1.617.2 (Delta).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, CMG de la momentul inițial la Z57 a fost de 81,77 (ÎI 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNVPs). Mai mult, 99,3% dintre copii îndeplineau definiția pentru serorăspuns.

Populația vârstnică

Spikevax a fost evaluat la persoanele cu vârsta 12 ani și peste, incluzând 3768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici (≥ 65 ani) și al subiecților adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spikevax la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitatea generală

Studii privind toxicitatea generală au fost realizate la șobolani (cu administrarea intramusculară a până la 4 doze mai mari decât doza recomandată la om, la interval de 2 săptămâni). În cadrul testelor de laborator s-au observat edem și eritem temporar și reversibil la locul injectării și modificări temporare și reversibile (inclusiv creșteri ale numărului de eozinofile, ale timpului de tromboplastină parțial activată și ale concentrației de fibrinogen). Rezultatele sugerează o toxicitate potențială redusă la om.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* au fost realizate cu ajutorul componentelor lipidice noi SM-102 ale vaccinului. Rezultatele sugerează o genotoxicitate potențială redusă la om. Nu s-au realizat studii privind carcinogenitatea.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, o doză de 0,2 ml de vaccin ce conține aceeași cantitate de ARNm (100 micrograme) și alte componente incluse într-o singură doză recomandată la om de Spikevax s-a administrat femelelor de șobolan, pe cale intramusculară, în patru momente: la 28 și 14 zile anterior împerecherii și în zilele 1 și 13 de gestație. Răspunsuri cu privire la anticorpii SARS-CoV-2 s-au observat la femele începând din perioada anterioară împerecherii și până la sfârșitul studiului, în ziua de lactație 21, precum și la fete și pui. În cadrul studiului nu s-au raportat efecte adverse generate de vaccin asupra fertilității feminine, dezvoltării fetei și dezvoltării post-natale. Nu există date disponibile privind transferul placentar sau excreția în lapte a vaccinului Spikevax.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lipidă SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{(2-hidroxi)etil}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino} octanoat)
Colesterol

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxpolietilen-2000 (PEG2000 DMG)
Trometamol
Clorhidrat de trometamol
Acid acetic
Acetat de sodiu trihidrat
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluat.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

9 luni la temperaturi între -25° și -15 °C.

Vaccinul nedeschis poate fi păstrat la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejat de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, se pot alocă până la 12 ore pentru transport.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Vaccinul poate fi păstrat la temperaturi între 8° și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

Flacon punționat cu acul

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2° și 25 °C, după prima punționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C și de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8° și 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator , la temperaturi între -25° și -15°C.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra la temperaturi sub -50°C.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării și primei deschideri, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50° și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane decongelate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C până la utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu 5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac detașabil din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Fiecare flacon conține 5 ml.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie preparat și administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit, cu ajutorul tehnicilor aseptice, pentru asigurarea sterilității dispersiei injectabile.

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere.

Flacoanele cu Spikevax sunt flacoane multidoză.

Din fiecare flacon se pot extrage zece (10) doze (a câte 0,5 ml fiecare) sau un maximum de douăzeci (20) de doze (a câte 0,25 ml fiecare).

Punționați dopul, de preferat, de fiecare dată, în alt loc. Nu punționați flaconul de mai mult de 20 de ori.

Fiecare flacon conține un surplus, pentru a asigura extragerea a 10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau un maximum de 20 de doze a câte 0,25 ml fiecare.

Flacoanele decongelate și seringile umplute pot fi manipulate în condiții de iluminare din încăpere.

A se păstra la congelator

**A se păstra congelat
la temperaturi între
-25°C și -15°C.**

A nu se păstra la temperaturi sub -50°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.



Decongețați fiecare flacon înainte de utilizare

Imagini ale flaconului doar în scop ilustrativ

2 ore și 30 de minute la frigider

2 °C până la 8 °C
(în perioada de
valabilitate de 30
de zile la temperaturi
între 2° și 8 °C)



Lăsați flaconul la temperatura camerei timp de 15 minute
înaintea administrării

SAU

1 oră la temperatura camerei

15 °C până la 25 °C



Instrucțiuni după decongelare

Flacon nepuncționat

Durate maxime

30
de zile

Frigider



2 °C până la 8 °C

24
ore

A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei



8 °C până la 25 °C

După ce a fost extrasă prima doză

Durață maximă

19
ore

Frigidar sau temperatura camerei



Flaconul trebuie păstrat la temperaturi între 2 °C și 25 °C. Înregistrați data și ora eliminării pe eticheta flaconului.

Eliminați flaconul puncționat după 19 ore

Extrageți fiecare doză de vaccin din flacon utilizând un ac și o seringă sterile noi pentru fiecare injecție pentru prevenirea transmiterii de agenți infecțioși de la o persoană la alta.
Doza din seringă trebuie utilizată imediat.

După ce flaconul a fost puncționat pentru a extrage prima doză, vaccinul trebuie utilizat imediat și flaconul trebuie eliminat după 19 ore.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Nu recongelezi *NICIODATĂ* vaccinul decongelat

Administrare

Rotiți ușor flaconul după decongelare și înainte de fiecare extragere.
Vaccinul este gata de utilizare odată ce este decongelat. **A nu se agita și a nu se dilua.**

Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:

A confirma că lichidul este **de culoare albă până la aproape albă** atât în flacon, cât și în seringă

Se verifică volumul din seringă.

Vaccinul poate să conțină particule albe sau transparente legate de produs.

Dacă doza este incorectă sau sunt prezente modificări de culoare sau alte particule materiale, nu administrați vaccinul.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1507/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

04/2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.