

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spikevax injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA vaksine (nukleosidmodifisert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass som inneholder 10 doser på 0,5 ml hver eller maksimalt 20 doser på 0,25 ml hver.

Én dose (0,5 ml) inneholder 100 mikrogram elasomeran, en covid-19 (mRNA)-vaksine (innkapslet i lipide nanopartikler).

Én dose (0,25 ml) inneholder 50 mikrogram elasomeran, en covid-19 (mRNA)-vaksine (innkapslet i SM-102 lipide nanopartikler).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Spikevax er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-virus hos personer i alderen 6 år eller eldre.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær serie

Personer i alderen 12 år og eldre

Spikevax administreres som en serie med 2 (to) doser på 100 mikrogram (0,5 ml hver).

Barn fra 6 til 11 år

Spikevax administreres som 2 (to) 50 mikrogramdoser (0,25 ml hver, som inneholder 50 mikrogram mRNA, som er halvparten av førstedosen for personer på 12 år og eldre).

Det anbefales å administrere den andre dosen 28 dager etter den første dosen (se avsnitt 4.4 og 5.1).

Personer med alvorlig immunsvekkelse 6 år og eldre

En tredje dose kan gis minst 28 dager etter den andre dosen til personer 12 år eller eldre (0,5 ml, 100 mikrogram) og barn 6 til 11 år (0,25 mL, 50 mikrogram) med alvorlig immunsvekkelse (se avsnitt 4.4).

Oppfriskningsdose (boosterdose)

Personer i alderen 18 år og eldre

En oppfriskningsdose med Spikevax (0,25 ml, som inneholder 50 mikrogram m-RNA, som er halvparten av den primære dosen) kan gis intramuskulært til voksne minst 3 måneder etter at serien er fullført.

Spikevax kan brukes for som oppfriskningsdose for voksne som har mottatt den første serien med Spikevax eller en første serien med en annen mRNA-vaksine eller adenoviral vektorvaksine.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Spikevax hos barn under 6 år har ikke blitt etablert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

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

Vaksinen skal ikke administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Overfølsomhet og anafylakse

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

Nøye observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsen. Dose nummer to av vaksinen skal ikke gis til de som fikk anafylaksi etter den første dosen med Spikevax.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksinerings med Spikevax.

Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksinerings, og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos yngre menn (se pkt. 4.8).

Tilgjengelige data viser at forløpet av myokarditt og perikarditt etter vaksinerings ikke er forskjellig fra myokarditt og perikarditt generelt.

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

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

Risikoen for myokarditt etter en tredje dose (0,5 ml, 100 mikrogram) eller oppfriskningsdose (0,25 ml, 50 mikrogram) med Spikevax har ennå ikke blitt karakterisert.

Angstrelaterte reaksjoner

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

Samtidig sykdom

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

Trombocytopeni og koaguleringsforstyrrelser

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

Kapillært lekkasjesyndrom (Capillary leak syndrome, CLS) oppblussing

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

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen har ikke blitt vurdert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Spikevax kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Anbefalingen om å vurdere en tredje dose (0,5 ml for personer 12 år og eldre, 0,25 ml for barn fra 6 til 11 år) til alvorlig immunkompromitterte personer (se pkt. 4.2) er basert på begrenset serologisk dokumentasjon fra pasienter med kompromittert immunsystem etter organtransplantasjon.

Varighet av beskyttelse

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

Begrensninger i vaksinens effekt

Personer er kanskje ikke fullstendig beskyttet inntil 14 dager etter den andre dosen. Som med alle vaksiner, vil vaksinerings med Spikevax kanskje ikke beskytte alle som vaksineres.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 0,5 ml, og er så godt som «natriumfri».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrering av Spikevax med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med Spikevax i løpet av andre og tredje trimester, har ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Spikevax kan gis under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Spikevax er minimal hos kvinner som ammer. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinasjon har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Spikevax kan benyttes under amming..

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Deltakere i alderen 18 år og eldre

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

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

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

Ungdom i alderen 12 til 17 år

Sikkerhetsdata for Spikevax hos ungdom ble samlet inn i en pågående fase 2/3 randomisert, placebokontrollert, observatør-blind klinisk studie i USA som involverte 3 726 deltagere i alderen 12 til 17 år som fikk minst én dose Spikevax (n=2,486) eller placebo (n=1,240) (NCT04649151). Demografiske egenskaper var lignende blant deltakere som fikk Spikevax og de som fikk placebo.

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

Barn fra 6 til 11 år

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

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

Bivirkningstabell fra kliniske studier og opplevelse etter godkjenning hos barn og individer i alderen 6 år og eldre

Sikkerhetsprofilen nedenfor er basert på data generert i en placebokontrollert klinisk studie med 30.351 voksne i alderen \geq 18 år, en annen placebokontrollert klinisk studie med 3 726 deltakere i alderen 12 til 17 år, en annen klinisk studie med 4002 deltakere fra 6 til 11 år, og etter erfaring etter markedsføring.

Rapporterte bivirkninger er opplistet i henhold til følgende hyppighetskonvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

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

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

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert fallende etter alvorlighetsgrad (Tabell 1)

Tabell. 1: Bivirkninger fra Spikevax kliniske studier og erfaring etter godkjenning hos barn og individer i alderen 6 år og eldre.

MedDRA-organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning(er)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Lymfadenopati*
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylakse Hypersensitivitet
Neurologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktsparalyse** Hypoestesi Parestesi
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt Perikarditt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme/oppkast
	Vanlige	Diaré
	Sjeldne	Magesmerter***
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Ikke kjent	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi Atralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerte på injeksjonsstedet Fatigue (utmattelse) Frysninger Pyreksi Hevelse på injeksjonsstedet Erythem på injeksjonsstedet
	Vanlige	Urtikaria på injeksjonsstedet Utslett på injeksjonsstedet Forsinket reaksjon på injeksjonsstedet****
	Mindre vanlige	Pruritus på injeksjonsstedet
	Sjeldne	Hevelse i ansiktet*****

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

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

*** Magesmerter ble observert i pediatrik populasjon (5 til 11 år): 0,2 % i Spikevax-gruppen og 0 % i placebo-gruppen.

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

*****Det var to alvorlige hendelser av ansiktshvelse hos vaksinemottakere med en historikk av injeksjon av dermatologiske fillere. Start av hevelsen ble rapportert på henholdsvis dag 1 og dag 2 etter vaksinerings.

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

Deltakere på 18 år og eldre (oppfriskningsdose)

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksine, andre virus vaksiner ATC-kode: J07BX03

Virkningsmekanisme

Spikevax (elasomeran) inneholder mRNA formulert i lipidnanopartikler. mRNA koder for SARS-CoV-2 spike-protein i full lengde, modifisert med 2 prolin-substitusjoner innenfor heptad-repetisjon 1-domenet (S-2P) for å stabilisere spike-proteinet i en prefusjonskonformasjon. Etter intramuskulær injeksjon tar celler på injeksjonsstedet og de drenerende lymfeknutene opp lipidnanopartikkelen, noe som sikrer effektiv levering av mRNA-sekvensen i celler for translasjon til virusprotein. Levert

mRNA går ikke inn i cellekjernen eller interagerer med genomet, er ikke-repliserende og uttrykkes kortvarig hovedsakelig av dendritiske celler og subkapsulære sinusmakrofager. Det uttrykte membranbundne spike-proteinet i SARS-CoV-2 gjenkjennes så av immunceller som et fremmed antigen. Dette utløser både T-celle- og B-celle-responser for å generere nøytraliserende antistoffer, som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Klinisk effekt eggekt hos voksne

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

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

Primæreffektanalyse-populasjonen (referert til som Per Protocol Set eller PPS), omfattet 28 207 pasienter som fikk enten Spikevax (n=14 134) eller placebo (n=14073) og hadde en negativ baselinje SARS-CoV-2-status. PPS-studiepopulasjonen inkluderte 47,4 % kvinner, 52,6 % menn, 79,5 % hvite, 9,7 % afrikansk-amerikanere, 4,6 % asiater og 6,2 % andre. 19,7 % av deltakerne ble identifisert som latinamerikanere. Medianalder på deltakere var 53 år (spenn 18-94). Et doseringsvindu på -7 til +14 dager for administrering av den andre dosen (planlagt ved dag 29) var tillatt for inkludering i PPS. Andelen av vaksinemottakere som mottok den andre dosen per protokoll (-3 til +7) (25 til 35 dager etter dose 1) var 98 %.

Covid-19-tilfellene ble bekreftet av Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT PCR) og av en Clinical Adjudication Committee.

Vaksineeffekt totalt og etter aldersgrupper er presentert i tabell 2.

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

Alders-gruppe (år)	Spikevax			Placebo			% Vaksineeffekt (95 % CI)*
	Pasienter N	Covid-19-tilfeller n	Insidens-hyppighet av covid-19 per 1000 person-år	Pasienter N	Covid-19-tilfeller n	Insidens-hyppighet av covid-19 per 1000 person-år	
Totalt (ε18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	941 (89,3, 96,8)**
18 til < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6, 97,9)
ε65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4, 95,2)
≥65 to <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: symptomatisk covid-19 krever positivt RT-PCR-resultat og minst 2 systemiske symptomer eller 1 respirasjonssymptom. Tilfeller med oppstart 14 dager etter 2. dose.

*Vaksineeffektivitet og 95 % konfidensintervall (CI) fra stratifisert Cox proportional hazard model

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

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

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

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

Klinisk effekt hos ungdom i 12 til 17-årsalderen

Ungdomsstudien er en pågående fase 2/3 randomisert, placebokontrollert, observatør blind klinisk studie (NCT04649151) for å evaluere sikkerheten, reaktogenisiteten og effekten av Spikevax hos ungdom i alderen 12 til 17-år. Deltakere med en kjent historie med SARS-CoV-2-infeksjon ble utelukket fra studien. Til sammen 3 732 deltakere ble randomisert 2:1 for å få 2 doser Spikevax eller placebo (natriumklorid løsning) med 1 måneds avstand.

En sekundær effektsanalyse ble utført hos 3 181 deltakere som fikk 2 doser av enten Spikevax (n=2,139) eller placebo (n=1,042) og hadde en negativ baseline SAR-CoV-2-status i Per Protocol Set [Per Protokollsett]. Mellom deltakere som fikk Spikevax og de som fikk placebo var det ingen merkbar forskjell i demografi eller eksisterende medisinske tilstander.

Covid-19 ble definert som symptomatisk covid-19 som krever positivt RT-PCR-resultat og minst 2 systemiske symptomer eller respiratoriske symptomer. Tilfeller starter 14 dager etter den andre dosen. Det var null symptomatiske covid-19 tilfeller i Spikevax-gruppen og 4 symptomatiske covid-19 tilfeller i placebogruppen.

Immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 17-år

En non-inferiort analyse som evaluerte SARS-CoV-2 50 % nøytraliserende titer- og seroresponserater 28 dager etter dose 2 ble utført Per-Protocol-immunogenisitetsundersøtt av ungdom i alderen 12 til 17 (n=340) i ungdomsstudien og i deltakere i alderen 18 til 25 (n=296) i den voksne studien. Forsøkspersoner hadde ingen immunitets- eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2 -infeksjon ved baseline. Det geometriske gjennomsnittsforskjellforholdet (GMR) av de nøytraliserende titere hos ungdom i alderen 12 til 17-år sammenlignet med de i alderen 18 til 25 år 1.08 (95 % CI: 0,94, 1,24). Forskjellen i seroresponserate var 0,2 % (95 % CI: -1,8, 2,4). Ikke-mindreverdighetskriterier (nedre bundet av 95 % CI for GMR $> 0,67$ og nedre bundet av 95 % CI av seroresponserateforskjellen > -10 %) ble oppfylt

Klinisk effektivitet hos barn i alderen 6 til 11 år

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

En sekundær effektivitetsanalyse som evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller frem til dataavbruddsdatoen 10. november 2021 ble utført hos 3497 deltakere som fikk to doser (0,25 ml ved 0 og 1 måned) av enten Spikevax (n=2644) eller placebo (n=853), og hadde en negativ baseline SARS-

CoV-2-status i Per Protocol Set. Mellom deltakere som fikk Spikevax og de som fikk placebo, var det ingen merkbare forskjeller i demografi.

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

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

Immunogenisitet hos barn i alderen 6 til 11 år

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

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre – etter oppfriskningsdosen (0,25 ml, 50 mikrogram)

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

Immunogenisitet av en boosterdose etter primærvaksinasjon med en annen autorisert covid-19-vaksine hos voksne 18 år og eldre

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

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

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

COV-BOOST er en multisenter, randomisert fase 2 undersøker-initiert studie av tredje dose oppfriskningsvaksinasjon mot covid-19 med en undergruppe for å undersøke detaljert immunologi. Deltakerne var voksne i alderen 30 år eller eldre, med god fysisk helse (milde til moderate godt kontrollerte komorbiditeter var tillatt), som hadde fått to doser av enten Pfizer–BioNTech eller Oxford–AstraZeneca (første dose i desember 2020, januar 2021) eller februar 2021), og som hadde

minst 84 dager etter andre dose ved registreringstidspunktet. Spikevax forsterket antistoff- og nøytraliserende responser og ble godt tolerert uavhengig av prime-serien. Dosen som ble brukt for å øke i denne studien var 100 mikrogram. Nøytraliserende antistofftitere målt ved en pseudovirusnøytraliseringsanalyse ble vurdert på dag 28 etter oppfriskningsdosen.

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

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

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

Serumprøver av immunogenisitetsundergruppen per protokoll (n=134) av den pågående pediatrike studien oppnådd ved baseline og på dag 57 ble testet i en PsVNA basert på B.1.617.2 (Delta) varianten.

Hos barn i alderen 6 til 11 år var GMFR fra baseline til D57 81,77 (95 % KI: 70,38, 95,00) for Delta varianten (målt ved PsVNA). Videre oppfylte 99,3 % av barna definisjonen av serorespons.

Eldre populasjon

Spikevax ble evaluert hos personer i alderen 12 år og eldre, inkludert 3768 pasienter i alderen 65 år og eldre. Effekten til Spikevax var konsistent blant eldre (≥ 65 år) og yngre voksne pasienter (18-64 år).

Pediatrik populasjon

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

Betinget godkjenning

Dette legemidlet ble autorisert under et såkalt «betinget godkjenning»-program. Det betyr at ytterligere bevis på dette legemidlet ventes. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil gjennomgå ny informasjon om dette legemidlet minst hvert år, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Generell toksisitet:

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

Genotoksitet/karsinogenitet

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

Reproduktiv toksisitet:

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Lipid SM-102 (heptadekan-9-yl 8-((2-hydroksyetyl)[6-okso-6-(undecyloksy)heksyl]amino)oktanoat)
Kolesterol
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-metoksypropylen glykol-2000 (PEG2000 DMG)
Trometamol
Trometamol hydroklorid
Eddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

9 måneder ved -25° til -15 °C

Uåpnet vaksine kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys i maksimalt 30 dager. Opptil 12 timer kan benyttes til transport innenfor denne perioden.

Etter tining skal vaksinen ikke fryses på nytt.

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

Punkttert hetteglass

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser mellom -25° og -15 °C.

Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

Skal ikke lagres under -50 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og punktering se pkt. 6.3.

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

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er mulig, støtter tilgjengelig data transport av én eller flere

tinte hetteglass i flytende tilstand i opptil 12 timer ved 2 °C til 8 °C (innen 30 dagers brukstid ved 2 °C til 8 °C). Hetteglasset bør ikke gjenfryses etter tining, og transporteres og oppbevares i flytende tilstand ved 2 °C til 8 °C frem til bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml dispersjon i et hetteglass (type 1 eller type 1-ekvivalent glass) med propp (klorobutylgummi) og vippelukk av plastikk med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 5 ml.

Pakningsstørrelse: 10 multidoseshetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Vaksinen er klar til bruk etter optining.

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

Spikevax hetteglass inneholder flere doser. Ti (10) doser (hver på 0,5 ml) eller maksimalt tjue (20) doser (på 0,25 ml hver) kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

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

En ekstra overfylling er inkludert i hvert hetteglass for å sikre at 10 doser på 0,5 ml eller maksimalt 20 doser på 0,25 ml kan leveres.

Tinte hetteglass og fylte sprøyter kan håndteres i rombelysning.

Frossen oppbevaring

**Oppbevares i fryser mellom
-25° til -15°C**
Ikke lagre under -50 °C
Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot lys.



Tin hver flaske før bruk

Bilder av flasker kun for illustrative formål

2 timer og 30 minutter i kjøleskap
2° til 8 °C
(Innenfor 30-dagers
brukperiode ved
2 °C til 8 °C)



ELLER

1 time ved romtemperatur
15° til 25 °C



La flasken stå i romtemperatur i 15 minutter før administrasjon

Instruksjoner når tintet

Flaske som ikke er punktert

Maksimumstider

30 dager Kjøleskap
2° til 8 °C

24 timer Oppbevar kjølig opptil romtemperatur
8° til 25 °C



Etter at første dose er tatt ut

Maksimal tid

19 timer Kjøleskap eller romtemperatur

Flasken skal oppbevares i temperatur fra 2° til 25 °C. Registrer utløpsdato og tid på hetteglassetiketten. Kast den punkterte flasken 19 timer.



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

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

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

ALDRI frys opptint vaksine på nytt

Administrasjon

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

Inspiser hver dose før injeksjon, for å:

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

Sjekk sprøytens innhold

Vaksinen kan inneholde hvite eller gjennomskinnelige, produktrelaterte partikler.

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



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1507/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. januar 2021

Dato for siste fornyelse: 4. oktober 2021

10. OPPDATERINGSDATO

04/2022

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