

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Spikevax disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica koja sadrži 10 doza od 0,5 ml ili najviše 20 doza od 0,25 ml.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 100 mikrograma glasničke RNA (mRNA) (u nanočesticama lipida SM-102).

Jedna doza (0,25 ml) sadrži 50 mikrograma glasničke RNA (mRNA) (u nanočesticama lipida SM-102).

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Spikevax indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Primarno cijepljenje*

##### *Osobe u dobi od 12 godina i starije*

Spikevax se primjenjuje u 2 (dvije) doze od 100 mikrograma (0,5 ml svaka). Preporučuje se primjena druge doze 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

##### *Docjepljivanje*

##### *Osobe u dobi od 18 godina i starije*

Doza docjepljivanja (0,25 mL, koja sadrži 50 mikrograma mRNA, što je polovica primarne doze) cjepiva Spikevax može se primijeniti intramuskularno najmanje 6 mjeseci nakon druge doze u osoba u

dobi od 18 godina i starijih. Odluku kada i za kome primijeniti treću dozu cjepiva Spikevax treba donijeti na temelju dostupnih podataka o učinkovitosti cjepiva, uzimajući u obzir ograničene podatke o sigurnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Nije utvrđena međusobna zamjenjivost cjepiva Spikevax drugim cjepivima protiv COVID-19 kako bi se dovršilo primarno cijepljenje ili za docjepljivanje (0,25 ml, 50 mikrograma). Osobe koje su primile jednu dozu cjepiva Spikevax (0,5 ml, 100 mikrograma) moraju primiti i drugu dozu cjepiva Spikevax (0,5 ml, 100 mikrograma) kako bi se dovršilo primarno cijepljenje.

#### *Teško imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije*

U teško imunokompromitiranih osoba može se primijeniti treća doza (0,5 ml, 100 mikrograma) najmanje 28 dana nakon primjene druge doze (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax u djece ili adolescenata mlađih od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Starija populacija*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od  $\geq 65$  godina.

#### Način primjene

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

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

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

#### Preosjetljivost i anafilaksija

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

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Drugu dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva Spikevax.

#### Miokarditis i perikarditis

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

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

Rizik od miokarditisa nakon treće doze (0,5 ml, 100 mikrograma) ili docijepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) cjepivom Spikevax još nije utvrđen.

#### Reakcije povezane s anksioznošću

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

#### Istovremeno prisutna bolest

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

#### Poremećaji trombocitopenije i koagulacije

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

#### Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Spikevax može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Preporuka za razmatranje treće doze (0,5 ml) u teško imunokompromitiranih osoba (vidjeti dio 4.2) temelji se na ograničenim serološkim dokazima u bolesnika koji su imunokompromitirani nakon transplantacije solidnih organa.

#### Trajanje zaštite

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

#### Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Osobe možda neće biti u potpunosti zaštićene do 14 dana nakon njihove druge doze. Kao i s drugim cjepivima, cijepljenje cjepivom Spikevax možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

### *Natrij*

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Spikevax s drugim cjepivima nije ispitana.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Iskustvo s primjenom cjepiva Spikevax u trudnica je ograničeno. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Primjenu cjepiva Spikevax tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada su potencijalne koristi veće od potencijalnih rizika za majku i fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cjepivo Spikevax u majčino mlijeko.

### Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Cjepivo Spikevax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Sudionici ispitivanja u dobi od 18 godina i stariji*

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

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

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

#### *Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina*

Sigurnosni podaci za cjepivo Spikevax u adolescenata prikupljeni su u randomiziranom, placebom kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku, a koje se provodi u Sjedinjenim Državama te uključuje 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n=2486) ili placebo (n=1240) (NCT04649151). Demografske karakteristike bile su slične među sudionicima koji su primili cjepivo Spikevax i onima koji su primili placebo.

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

#### *Sudionici u dobi od 18 godina i stariji (docjepljivanje)*

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax ocjenjuju se u randomiziranom, slijepom za promatrača, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze kod sudionika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju, 198 sudionika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax. U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 167 od tih sudionika primilo je jednu dozu docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. Profil nuspojava na temelju poticanih prijava kod docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) bio je sličan onom nakon druge doze primarnog cijepljenja.

#### Tablični popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju na 30 351 odraslih osoba u dobi  $\geq 18$  godina, drugom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju na 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su prema sljedećoj konvenciji učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

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

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

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

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redom prema padajućoj ozbiljnosti (Tablica 1).

#### **Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u osoba u dobi od 12 godina i starijih**

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	vrlo često	limfadenopatija*
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	nepoznato	anafilaksija

		preosjetljivost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca** hipoestezija
<b>Srčani poremećaji</b>	vrlo rijetko	miokarditis
		perikarditis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	često	osip
	nepoznato	Multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	vrlo često	mialgija artralgija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	eritem na mjestu primjene injekcije urtikarija na mjestu primjene injekcije osip na mjestu primjene injekcije odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije***
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica****

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

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

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

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

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

### Opis odabranih nuspojava

#### Miokarditis

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

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

1,88 [95 % CI 0,956 – 2,804] dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

### **4.9 Predoziranje**

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Klinička djelotvornost u odraslih

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

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

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (koja se naziva skupina prema planu ispitivanja ili PPS [engl. *Per Protocol Set*]), uključivala je 28 207 ispitanika koji su primili ili cjepivo Spikevax (n=14 134) ili placebo (n=14 073) i koji su imali negativni početni status virusa SARS-CoV-2. PPS

ispitivana populacija uključivala je 47,4 % žena, 52,6 % muškaraca, 79,5 % bijelaca, 9,7 % Afroamerikanaca, 4,6 % Azijaca i 6,2 % drugih. 19,7 % sudionika identificirano je kao Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci. Medijan dobi ispitanika iznosio je 53 godine (raspon 18-94). Vremenski okvir doziranja od -7 do +14 dana za primjenu druge doze (zakazane 29. dana) bio je dopušten za uključivanje u PPS. 98 % primatelja cjepiva primilo je drugu dozu 25 do 35 dana nakon 1. doze (što odgovara razdoblju od 28 dana s odstupanjem od -3 do +7 dana)

Slučajevi COVID-19 potvrđeni su polimeraznom lančanom reakcijom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i od strane Povjerenstva za kliničku prosudbu. Djelotvornost cjepiva, ukupna i prema ključnim dobnim skupinama, prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2: Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19<sup>#</sup> bez obzira na težinu s početkom 14 dana nakon 2. doze – skupina prema planu ispitivanja**

Dobna skupina (godine)	Spikevax			Placebo			% djelotvornosti cjepiva (95 % CI)*
	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	
Sveukupno (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8) **
18 do < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 do <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NP, 100)

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

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

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

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

Djelotvornost cjepiva Spikevax u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (utvrđeno serološkim pretragama na početku ispitivanja i testiranjem uzorka nazofaringealnog brisa) od 14 dana nakon 2. doze bila je 93,6 % (95 % intervala pouzdanosti 88,6; 96,5 %).

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

#### Klinička djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Ispitivanje u adolescenata je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno, kliničko ispitivanje faze 2/3 koje je u tijeku (NCT04649151), a kojim se ocjenjuje sigurnost,



reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2 bile su isključene iz ispitivanja. Ukupno je 3732 ispitanika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje 2 doze cjepiva Spikevax ili placebo u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

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

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

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

#### Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Analiza neinferiornosti kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupinama za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n = 340) u ispitivanju na adolescentima i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 296) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. Srednji geometrijski omjer (engl. *geometric mean ratio*, GMR) titra neutralizirajućih protutijela u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s osobama u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,08 (95 % CI: 0,94; 1,24). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,2 % (95 % CI: -1,8; 2,4). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

#### Imunogenost u sudionika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma)

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

#### Starija populacija

Cjepivo Spikevax procijenjeno je u osoba u dobi od 12 godina i starijih, uključujući 3768 ispitanika u dobi od 65 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Spikevax u starijih ispitanika ( $\geq 65$  godina) i u mlađih odraslih ispitanika (18–64 godina) bila je podjednaka.

#### Pedijatrijska populacija

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

### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nije primjenjivo.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

### Opća toksičnost

Ispitivanja opće toksičnosti provedena su na štakorima (do 4 doze koje prelaze dozu za čovjeka primijenjene intramuskularno jednom svaka 2 tjedna). Opaženi su prolazni i reverzibilni edem i eritem na mjestu primjene injekcije te prolazne i reverzibilne promjene u laboratorijskim pretragama (uključujući povećanja eozinofila, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena). Rezultati upućuju na to da je potencijal toksičnosti za ljude nizak.

### Genotoksičnost/kancerogenost

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

### Reproduktivna toksičnost

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

lipid SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)  
kolesterol

1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG)

trometamol

trometamolklorid

acetatna kiselina

natrijev acetat trihidrat

saharoza

voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

## 6.3 Rok valjanosti

### Neotvorena bočica

9 mjeseci na temperaturi od -25 °C do -15 °C.

Neotvoreno cjepivo može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja cjepivo smije provesti do 12 sati u transportu.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

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

### Nakon prvog uvođenja igle

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

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -25 °C do -15 °C.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati na temperaturi nižoj od -50 °C.

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

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

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

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s 5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta tipa 1) zatvorena čepom (klorobutilna guma) i prstenom (alumijski prsten) s „flip-off” plastičnom kapicom.

Jedna bočica sadrži 5 ml.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

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

Bočice cjepiva Spikevax su višedozne.

Deset (10) doza (svaka od 0,5 ml) ili maksimalno dvadeset (20) doza (svaka od 0,25 ml) može se izvući iz svake bočice.

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


U svakoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje 10 doza od 0,5 ml ili maksimalno 20 doza od 0,25 ml.

Odmrznutim bočicama i napunjenim štrcaljkama može se rukovati u uvjetima sobne svjetlosti.

### Čuvanje u zamrznutom stanju

**Čuvati zamrznuto na temperaturi od -25 °C do -15 °C.**

Ne čuvati temperaturi nižoj od -50 °C  
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti



### Odmrznite svaku bočicu prije uporabe

Slike bočice samo u ilustrativne svrhe

**U hladnjaku 2 sata i 30 minuta**

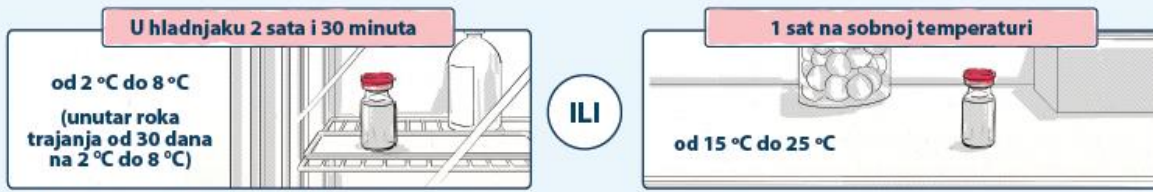
od 2 °C do 8 °C  
(unutar roka trajanja od 30 dana na 2 °C do 8 °C)

**ILI**

**1 sat na sobnoj temperaturi**

od 15 °C do 25 °C

Ostavite bočicu na sobnoj temperaturi 15 minuta prije primjene



### Upute nakon odmrzavanja

**Neotvorena bočica**

Maksimalno trajanje

**30 dana** Hladnjak od 2 °C do 8 °C

**24 sata** Niža do sobna temperatura od 8 °C do 25 °C

**Nakon izvlačenja prve doze**

Maksimalno trajanje

**19 sati** U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočice treba čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C. Za bilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice. Bočicu odložite u otpad 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Izvućite svaku dozu cjepiva iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu. Dozu u štrcaljki treba odmah upotrijebiti.

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

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

**Nemojte NIKADA ponovno zamrzavati cjepivo nakon odmrzavanja**

## Primjena

Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja.  
Cjepivo dolazi spremno za uporabu nakon odmrzavanja. **Nemojte tresti ni razrjeđivati.**

Prije primjene vizualno pregledajte  
svaku dozu da biste:

potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki  
bijela do gotovo bijela

provjerili volumen štrcaljke

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozirne čestice  
povezane s cjepivom.

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



### 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
Calle Monte Esquinza 30  
28010 Madrid  
Španjolska

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

EU/1/20/1507/001

### 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2021.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. listopada 2021.

### 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12/2021

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