▼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 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA, modificiranih nukleozida)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav prema jačini i vrsti spremnika

Jačina	**Spremnik**	**Doza (Doze)**	**Sastav**
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju			
	Višedozna bočica (crvena flip-off kapica)	Najviše 10 doza od 0,5 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 100 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).
		Najviše 20 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju **Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki**			
	Višedozna bočica (plava flip-off kapica)	5 doza od 0,5 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).
	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (u nanočesticama lipida).

Elasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, 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 6 godina i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za doziranje cjepiva Spikevax prema jačini i vrsti cijepljenja pogledajte tablicu 2.

Tablica 2. Doziranje cjepiva Spikevax za primarno cijepljenje, treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba i docjepljivanje

Jačina	**Vrsta cijepljenja**	**Dob**	**Doza**	**Preporuke**
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Primarno cijepljenje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	2 (dvije) doze (svaka od 0,5 ml, sa 100 mikrograma mRNA po dozi)	Drugu dozu preporučuje se primijeniti 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,25 ml, s 50 mikrograma mRNA po dozi, što je polovica doze za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih)	
	Treća doza u teško imunokompromitiranih osoba	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sa 100 mikrograma mRNA po dozi	Treća doza može se dati nakon najmanje 28 dana od druge doze (vidjeti dio 4.4).
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml, s 50 mikrograma mRNA po dozi	
	Docjepljivanje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,25 ml, s 50 mikrograma mRNA po dozi	Cjepivo Spikevax može se primjenjivati za docjepljivanje osoba u dobi od 12 godina i starijih koje su primarno cijepljene cjepivom Spikevax ili nekim drugim cjepivom koje sadrži mRNA ili adenovirusni vektor. Docjepljivati se može nakon najmanje 3 mjeseca od završetka primarnog cijepljenja

Jačina	Vrsta cijepljenja	Dob	Doza	Preporuke
				(vidjeti dio 5.1).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Primarno cijepljenje*	Djeca u dobi od 6 do 11 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,5 ml, s 50 mikrograma mRNA po dozi)	Drugu dozu preporučuje se primijeniti 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
	Treća doza u teško imunokompromitiranih osoba†	Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,5 ml, s 50 mikrograma mRNA po dozi	Treća doza može se dati nakon najmanje 28 dana od druge doze (vidjeti dio 4.4 i 5.1).
	Docjepljivanje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,5 ml, s 50 mikrograma mRNA po dozi	Cjepivo Spikevax može se primjenjivati za docjepljivanje osoba u dobi od 12 godina i starijih koje su primarno cijepljene cjepivom Spikevax ili nekim drugim cjepivom koje sadrži mRNA ili adenovirusni vektor. Docjepljivati se može nakon najmanje 3 mjeseca od završetka primarnog cijepljenja (vidjeti dio 5.1).

* Za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml
† Za treću dozu u teško imunokompromitiranih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

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

Način primjene

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

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Preosjetljivost i anafilaksija

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

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeće doze cjepiva ne smiju 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 nego nakon prve doze i češće u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Čini se da je profil rizika za drugu i treću dozu sličan.

Dostupni podaci upućuju na to da se tijek 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.

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istovremeno prisutna bolest

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

Poremećaji trombocitopenije i koagulacije

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

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

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost cjepiva 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 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 , 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

Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Spikevax tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Spikevax se može primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu Spikevax zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

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

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

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina
Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax 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 placeba (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 %), artralgija (35 %), mučnina/povraćanje (29 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (28 %), eritem na mjestu primjene injekcije (26 %) i vrućica (14 %).

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

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

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

Tablični popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 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 ≥ 18 godina, drugom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju na 3726 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina, još jednom kliničkom ispitivanju s 4002 djece u dobi od 6 do 11 godina i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su prema sljedećoj konvenciji učestalosti:

Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 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 3).

Tablica 3. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca** hipoestezija parestezija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis
		perikarditis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
	manje često	bol u abdomenu***
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	nepoznato	multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog	vrlo često	mialgija

sustava i vezivnog tkiva		artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije
	često	urtikarija na mjestu primjene injekcije osip na mjestu primjene injekcije odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije****
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica*****
	nepoznato	izraženo oticanje uda u koji je primljeno cjepivo

*Limfadenopatija je zabilježena kao aksilarna limfadenopatija na istoj strani gdje je primijenjena injekcija. U nekim su slučajevima zahvaćeni i drugi limfni čvorovi (npr. cervikalni, supraklavikularni).
**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.
***Bol u abdomenu opažena je u pedijatrijske populacije (u dobi od 6 do 11 godina): 0,2% u skupini koja je primila Spikevax i 0% u skupini koja je primila placebo.
****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.

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

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 nuspojava: i navedu broj serije/Lot ako je dostupno.

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

4.9 Predoziranje

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 (elasomeran) 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 eksprimirani 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 zaslijepljeno 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 4.

Tablica 4. Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19[#] 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)

[#]COVID-19: simptomatski slučajevi bolesti COVID-19 za koje je potreban pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi s početkom 14 dana nakon 2. doze.
*Djelotvornost cjepiva i 95 % interval pouzdanosti (engl. *confidence interval,* CI) iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda
**IP nije prilagođen za multiplicitet. Statističke analize prilagođene za multiplicitet izvedene su u privremenoj analizi koja se temelji na manje slučajeva COVID-19, koji ovdje nisu prijavljeni.

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

Djelotvornost cjepiva Spikevax 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 placeba u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

Sekundarna analiza djelotvornosti provedena je kod 3181 ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Spikevax (n = 2139) ili placeba (n = 1042) i imali negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax 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.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 do 11 godina

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

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

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

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

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina

Analiza kojom se ocjenjuju 50 %-tni neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupini djece u dobi od 6 do 11 godina (n = 319) u

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

Imunogenost u 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, 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, 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.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja nekim drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 u odraslih u dobi od 18 godina i starijih

Sigurnost i imunogenost heterolognog docjepljivanja cjepivom Spikevax ispitane su u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač u 154 sudionika. Najmanji vremenski razmak između primarnog cijepljenja vektorskim ili RNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepljivanja cjepivom Spikevax iznosio je 12 tjedana (raspon: od 12 tjedana do 20,9 tjedana). U ovom se ispitivanju za docjepljivanje upotrijebila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjeren testom neutralizacije pseudovirusa procijenjen je 1 dan prije i 15. i 29. dan poslije docjepljivanja. Odgovor na docjepljivanje dokazan je bez obzira na primarno cijepljenje.

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

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

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

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) prije i poslije docjepljivanja u odraslih

Rezultati testa neutralizacije pseudovirusa (PsVNA) protiv varijante B.1.617.2 (delta) određeni prije docjepljivanja i 29. dana poslije docjepljivanja pokazali su da je docjepljivanje cjepivom Spikevax (0,25 ml, 50 mikrograma) u odraslih izazvalo 17-erostruko povećanje neutralizirajućih protutijela

protiv varijante delta u usporedbi s razinama prije docjepljivanja (GMFR = 17,28; 95% CI: 14,38; 20,77; n = 295).

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

Uzorci seruma podskupine za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 134) u pedijatrijskom ispitivanju koje je u tijeku dobiveni na početku i 57. dana testirani su testom PsVNA temeljenom na varijanti B.1.617.2 (delta).
U djece u dobi od 6 do 11 godina, GMFR od početka do 57. dana bio je 81,77 (95% CI: 70,38; 95,00) za varijantu delta (mjereno pomoću PsVNA). Nadalje, definicija seroodgovora bila je zadovoljena u 99,3% djece.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Spikevax 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 ženkama

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

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

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 ºC do -15 ºC.

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

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

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

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

Nakon prvog uvođenja igle u višedoznu bočicu (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

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

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9 mjeseci na temperaturi od -50 ºC do -15 ºC.

Nakon vađenja iz zamrzivača, napunjene štrcaljke mogu se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićene od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja napunjene štrcaljke smiju provesti u transportu najdulje 12 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

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

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Napunjene štrcaljke mogu se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Višedozne bočice (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 ºC do -15 ºC.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

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

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 ºC do -15 ºC.
Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višedozne bočice

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
Višedozna bočica s 5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) i prstenom (aluminijski prsten) s crvenom *flip-off* plastičnom kapicom.

Jedna bočica sadrži 5 ml.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
Višedozna bočica s 2,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) i prstenom (aluminijski prsten) s plavom *flip-off* plastičnom kapicom.

Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

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

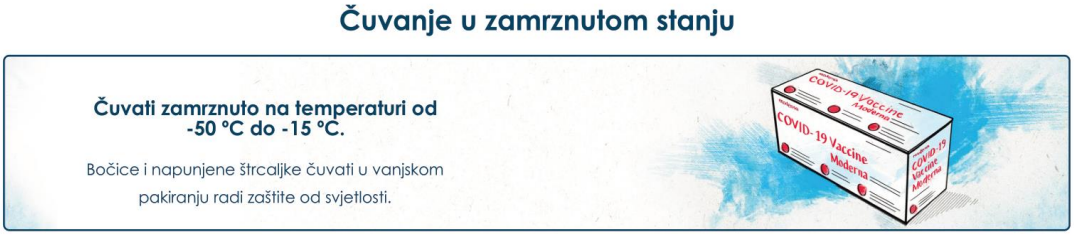
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

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.

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



Višedozne bočice

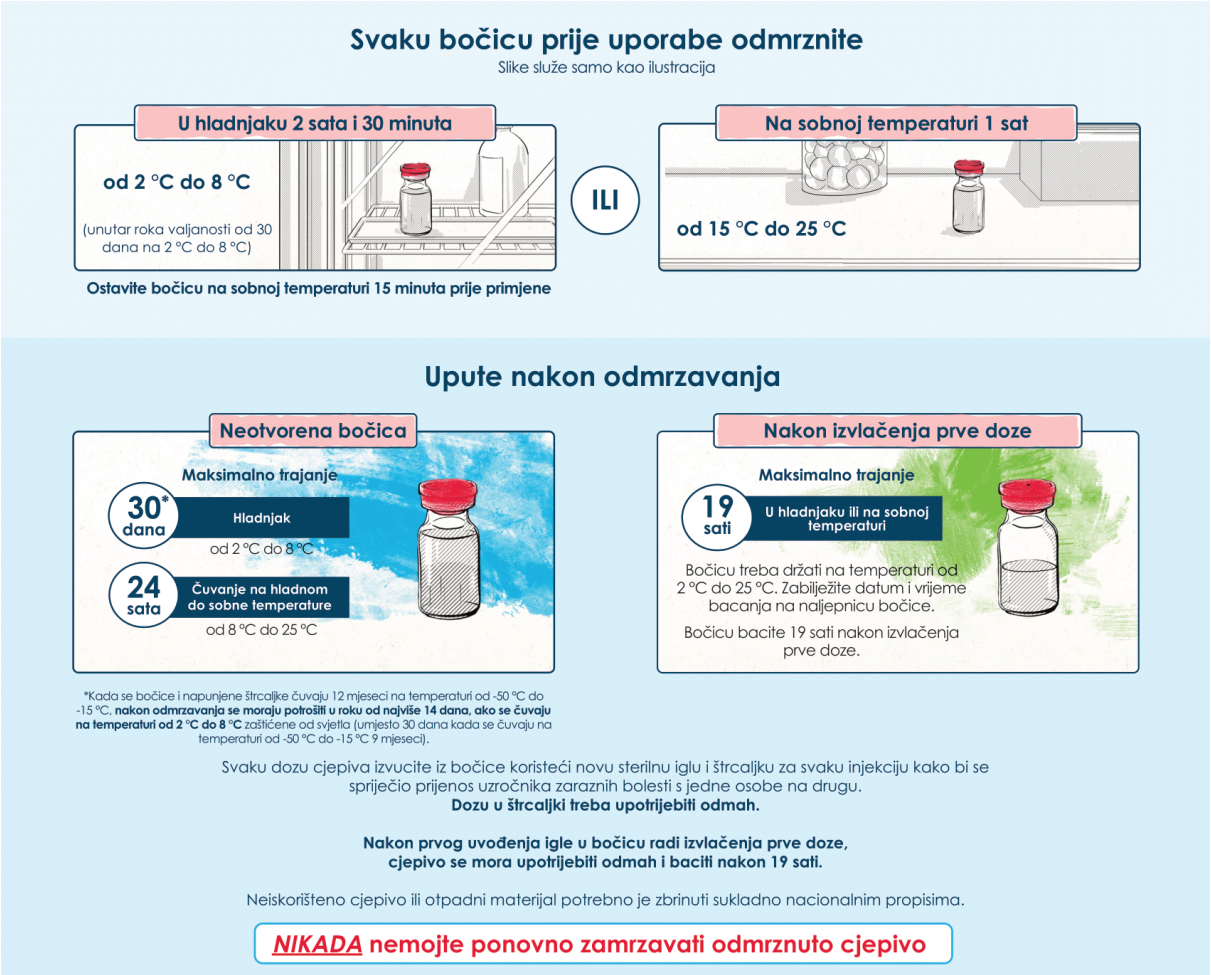
Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

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

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
Iz svake bočice (s crvenom *flip-off* kapicom) može se izvući maksimalno deset (10) doza (svaka od 0,5 ml) ili maksimalno dvadeset (20) doza (svaka od 0,25 ml).

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

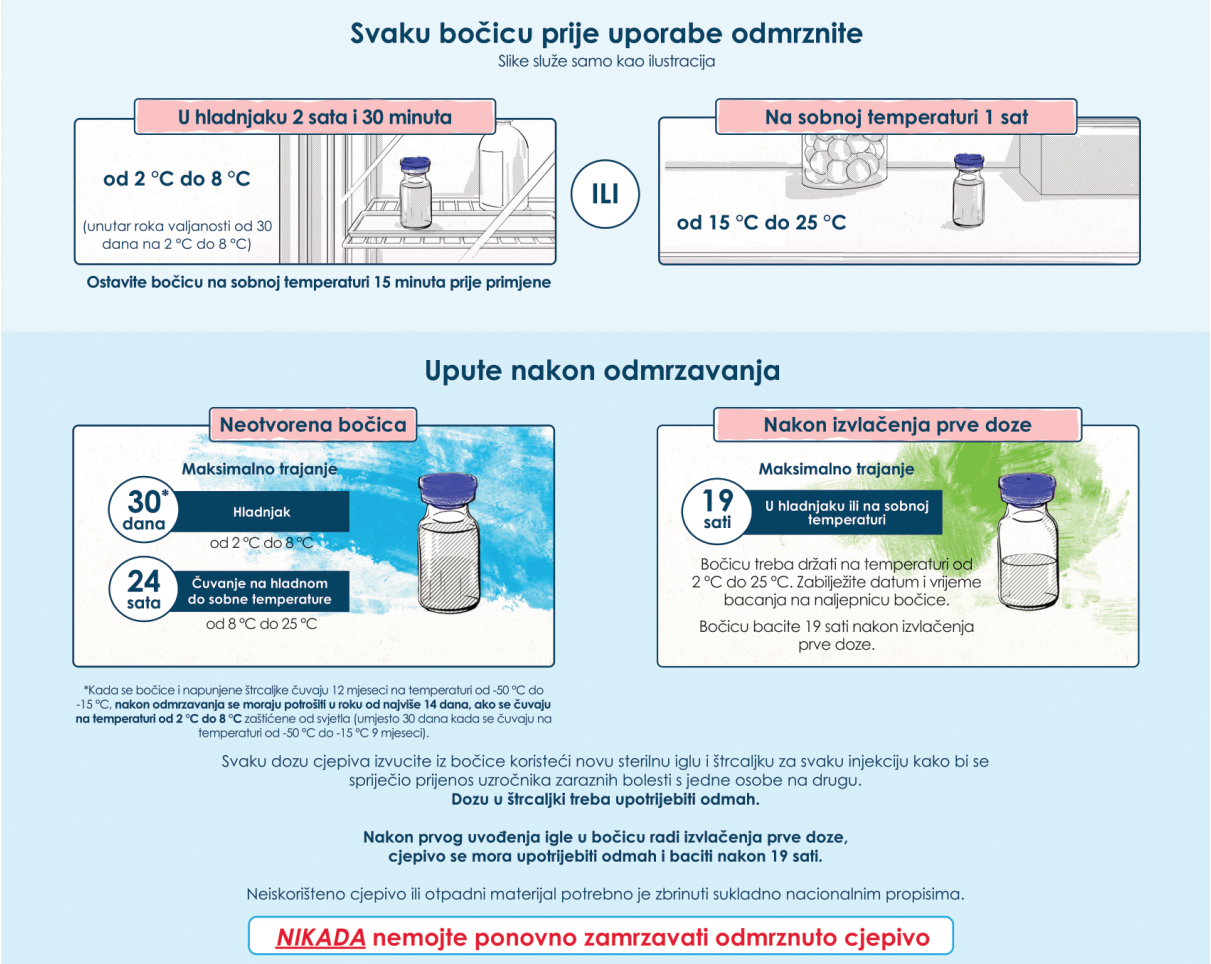
U svakoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje maksimalno 10 doza od 0,5 ml ili maksimalno 20 doza od 0,25 ml.



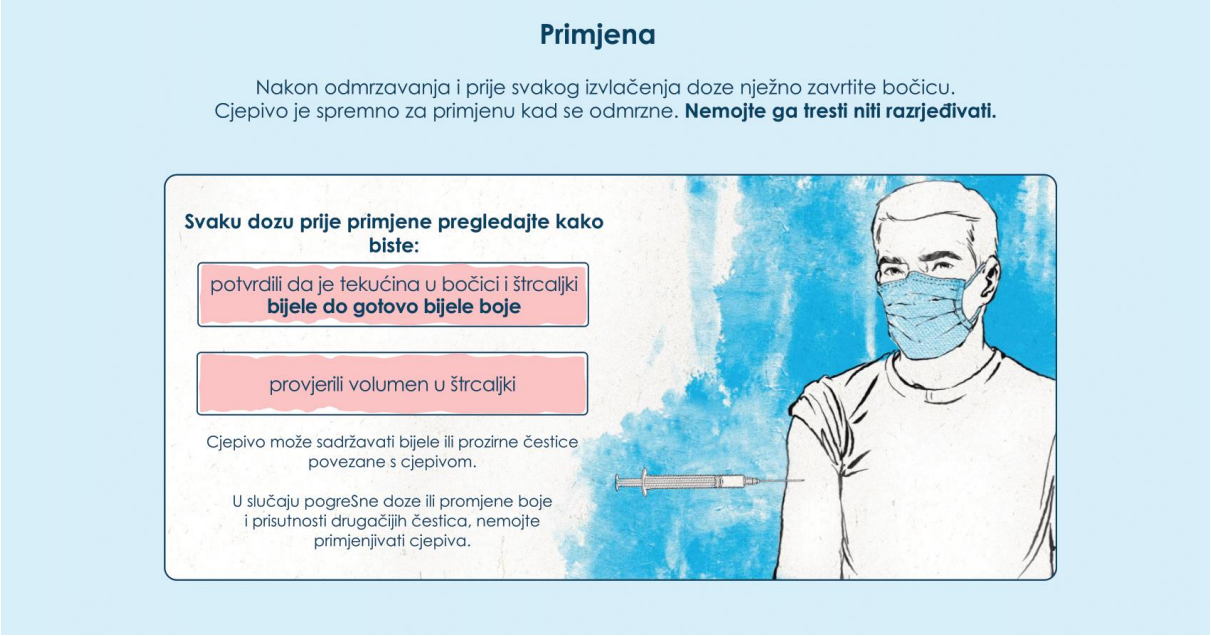
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
Iz svake bočice (s plavom *flip-off* kapicom) može se izvući maksimalno pet (5) doza (svaka od 0,5 ml).

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

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



Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju



Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Kad se odmrzne, cjepivo je spremno za primjenu.

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

Cjepivo Spikevax isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (50 mikrograma) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (Tablica 5).

Tablica 5. Upute za odmrzavanje napunjenih štrcaljki u blisteru i kutiji prije primjene

Pakiranje	**Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja**			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	**Trajanje odmrzavanja (minute)**	**Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)**	**Trajanje odmrzavanja (minute)**
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Primijeniti sterilne igle odgovarajuće dimenzije za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Gornji poklopac ukloniti sa štrcaljke okretanjem u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu
- Pričvrstiti iglu zavrtanjem u smjeru kazaljki na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Iglu otklopiti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Španjolska

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

EU/1/20/1507/001
EU/1/20/1507/002
EU/1/20/1507/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2022

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