

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

1. IME ZDRAVILA

Spikevax disperzija za injiciranje

mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala, ki vsebuje 10 odmerkov po 0,5 ml ali največ 20 odmerkov po 0,25 ml.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 100 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (vsebovane v lipidnih nanodelcih SM-102).

En odmerek (0,25 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (vsebovane v lipidnih nanodelcih SM-102).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2 pri posameznikih, starih 6 let in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Primarno cepljenje

Posamezniki, stari 12 let in več

Cepivo Spikevax se daje v 2 (dveh) 100-mikrogramskih odmerkih (po 0,5 ml za vsak odmerek).

Otroci, stari od 6 do 11 let

Cepivo Spikevax se daje v 2 (dveh) 50-mikrogramskih odmerkih (po 0,25 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK, kar je polovični odmerek primarnega odmerka pri posameznikih, starih 12 let in več).

Priporočeno je, da se drugi odmerek da 28 dni po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 6 let in več

Tretji odmerek je mogoče hudo imunokompromitiranim posameznikom, starim 12 let in več (0,5 ml, 100 mikrogramov) in otrokom, starim od 6 do 11 let (0,25 ml, 50 mikrogramov), dati vsaj 28 dni po drugem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Poživitveni odmerek

Posamezniki, stari 18 let in več

Poživitveni odmerek cepiva Spikevax (0,25 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNA, kar je polovica primarnega odmerka) je treba odraslim dati intramuskularno vsaj 3 mesece po zaključku primarne serije.

Cepivo Spikevax se lahko uporablja kot poživitveni odmerek pri odraslih, ki so prejeli primarno serijo cepiva Spikevax, ali primarno serijo, sestavljeno iz drugega cepiva na osnovi mRNK ali adenovirusnega vektorskega cepiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Starejša populacija

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

Način uporabe

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

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Preobčutljivost in anafilaksija

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

15 minut po cepljenju priporočamo pozorno spremljanje. Posameznikom, ki so doživeli anafilaksijo po prejemu prvega odmerka cepiva Spikevax, se ne sme dati drugega odmerka cepiva.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis.

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili predvsem v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem odmerku in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

Tveganje za miokarditis po tretjem odmerku (0,5 ml, 100 mikrogramov) ali poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov) cepiva Spikevax še ni bilo opredeljeno.

Reakcije, povezane s tesnobo

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

Sočasna bolezen

Cepljenje posameznikov s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutnim vnetjem je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru, da ima posameznik manjše vnetje in/ali blago povišano temperaturo.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

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

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

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

Imunokompromitirani posamezniki

Učinkovitost in varnost cepiva nista bili ocenjeni pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Učinkovitost cepiva Spikevax je lahko pri imunokompromitiranih posameznikih manjša.

Priporočilo za razmislek o dajanju tretjega odmerka (0,5 ml za posameznike, stare 12 let in več; 0,25 ml za otroke, stare od 6 do 11 let) hudo imunokompromitiranim posameznikom (glejte poglavje 4.2) temelji na omejenih seroloških dokazih pri bolnikih, ki so imunokompromitirani po presaditvi solidnega organa.

Trajanje zaščite

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

Omejitve učinkovitosti cepiva

Posamezniki morda ne bodo v celoti zaščiteni do 14 dni po drugem odmerku. Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno dajanje cepiva Spikevax z drugimi cepivi ni bilo preučeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne navajajo posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Cepivo Spikevax se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu Spikevax zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Spikevax se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Spikevax nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Udeleženci, stari 18 let ali več

Varnost cepiva Spikevax je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30.351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 15.185) ali placebo (n = 15.166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22.831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 do 64 let, 7.520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

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

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

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

Mladostniki, stari od 12 do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v kateri sodeluje 3.726 udeležencev, starih od 12 do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 2.486) ali placebo (n = 1.240) (NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo.

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

Otroci, stari od 6 do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza preskušanja za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 preskušancev, starih od 6 do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax. 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4.016 preskušancev, starih od 6 do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (n = 3.012) ali placebo (n = 1.004). V 2. delu ni sodeloval noben preskušanec iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med preskušanci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

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

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in posameznikih, starih 6 let ali več.

Spodaj predstavljen varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v klinični študiji, nadzorovani s placebom, v kateri je sodelovalo 30.351 odraslih, starih ≥ 18 let, v še eni s placebom nadzorovani klinični študiji s 3.726 udeleženci, starimi od 12 do 17 let, drugi klinični študiji s 4.002 udeleženci, starimi od 6 do 11 let, in na izkušnjah po prihodu cepiva na trg.

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

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (Preglednica 1).

Preglednica 1: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj cepiva Spikevax in izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in posameznikih, starih 6 let ali več

Organski sistem MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek/učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega Sistema	Neznana pogostnost	anafilaksa preobčutljivost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica
	Redki	akutna periferna ohromelost obraza** hipesteziya paresteziya
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis
		perikarditis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea/bruhanje
	Pogosti	driska
	Občasni	bolečine v trebuhu***
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaji
	Neznana pogostnost	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mialgija artralgiya

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu vboda utrujenost mrzlica povišana telesna temperatura otekanje na mestu vboda eritem na mestu vboda
	Pogosti	koprivnica na mestu vboda izpuščaj na mestu vboda zaznana reakcija na mestu vboda
	Občasni	srbečica na mestu vboda*****
	Redki	otekanje obraza*****

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

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

*** Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 5 do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax in 0 % v skupini, ki je prejela placebo.

****Mediana časa do pojava je bila 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediana trajanja je bila 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

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

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

Udeleženci, stari 18 let ali več (poživitveni odmerki)

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

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

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax. Ena študija je pokazala, da je v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95 % IZ 1,299–1,333) prišlo do dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29-letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 1,88 (95 % IZ 0,956–2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24-letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

O primeru prevelikega odmerjanja niso poročali.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Cepivo Spikevax (elasomeran) vsebuje mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNK kodira konični protein virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, modificiran z 2 substitucijama prolina v večkrat ponovljenem zaporedju sedmih aminokislin v domeni 1 (heptad repeat 1) (S-2P); s tem se protein bodice stabilizira v prefuzijsko konformacijo. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavkah privzamejo lipidni nanodelec in učinkovito vnesejo zaporedje mRNK v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNK ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom, se ne podvaja in se izraža prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi.

Izraženi, na membrano vezani konični protein virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuji antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost pri odraslih

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

Mediana spremljanja glede razvoja bolezni COVID-19 pri skupno 30.351 preskušancih je bila 92 dni (razpon: 1–122).

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28.207 preskušancev, ki so prejeli bodisi cepivo Spikevax (n = 14.134) ali placebo (n = 14.073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen. Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starosti preskušancev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. Delež cepljenih oseb, ki so prejele drugi odmerek v skladu s protokolom (-3 do +7) (25 dni do 35 dni po 1. odmerku) je znašal 98 %.

Primere COVID-19 so potrdili z reverzno transkriptazno polimerazno verižno reakcijo (RT PCR - Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presajo.

Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v Preglednici 2.

Preglednica 2: Primarna analiza učinkovitosti cepiva: potrjena bolezen COVID-19[#] ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – nabor po protokolu

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-odstotni IZ)*
	Preskušanci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1.000 oseb-let	Preskušanci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1.000 oseb-let	
Skupaj (≥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	3.583	4	4,595	3.552	29	33.728	86,4 (61,4, 95,2)
≥ 65 do < 75	2.953	4	5,586	2.864	22	31.744	82,4 % (48,9, 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41.968	100 % (NE, 100)

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

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

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

Med vsemi preskušanci iz populacije PPS v skupini s cepivom niso poročali o primerih hude bolezni COVID-19, v skupini s placebom pa so poročali o 30 od 185 (16 %) primerih. Od 30 udeležencev s hudo boleznijo jih je bilo 9 hospitaliziranih, 2 od njih pa sta bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego. Večina preostalih hudih primerov je izpolnila le merilo nasičenosti s kisikom (SpO₂) za hudo bolezen (≤ 93 % na sobnem zraku).

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

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

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let. Študija še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3.732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2:1, v katerem so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarno analizo učinkovitosti so izvedli pri 3.181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (n = 2.139) bodisi placeba (n = 1.042) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih podatkih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, ki zahteva pozitiven rezultat testa RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax, ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa so se pojavili 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let

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

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalca slepo klinično preskušanje 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri otrocih, starih od 6 do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Preskušanci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. V razmaku 1 meseca so skupaj 4.011 preskušancev randomizirali v razmerju 3:1 na prejemanje 2 odmerkov cepiva Spikevax ali placeba v obliki fiziološke raztopine.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3.497 preskušancih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml na 0. in 1. mesec) bodisi cepiva Spikevax (n = 2.644) bodisi placeba (n = 853) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med

preskušanci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo večjih razlik v demografiji.

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

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

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 do 11 let

Analiza, ki je ocenila 50-odstotne nevtralizacijske titre SARS-CoV-2 in stopnje seroodzivnosti 28 dni po 2. odmerku, je bila izvedena pri podskupini otrok, starih od 6 do 11 let (n = 319) v pediatrični študiji in pri preskušancih, starih od 18 do 25 let (n = 295) v študiji za odrasle. Preskušanci ob izhodišču niso imeli nobenih imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 do 11 let, v primerjavi z 18- do 25-letniki, je bil 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji seroodzivnosti je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Izpolnjena so bila merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji seroodzivnosti > -10 %).

Imunogenost pri udeležencih, starih 18 let ali več – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

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

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih, starih 18 let in več

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

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

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

COV-BOOST je multicentrično, randomizirano preskušanje 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom, ki ga je začel raziskovalec, s podskupino za raziskovanje podrobne imunologije. Preskušanci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva

Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi minilo vsaj 84 dni po drugem odmerku. Cepivo Spikevax je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga preskušanci dobro prenašali ne glede na prvo serijo. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po poživitvenem odmerku.

Nevtralizirajoča protitelesa pred poživitvijo in po njej proti različici B.1.617.2 (delta) pri odraslih

Rezultati testa nevtralizacije psevdovirusa (PsVNA - pseudovirus neutralisation assay) proti različici B.1.617.2 (delta), določeni pred poživitvenim odmerkom, in na 29. dan po njem so pokazali, da je dajanje poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (0,25 ml, 50 mikrogramov) pri odraslih povzročilo 17-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles proti varianti Delta v primerjavi z ravnmi pred poživitvenim odmerkom (GMFR = 17,28; 95-odstotni IZ: 14,38; 20,77; n = 295).

Nevtralizirajoča protitelesa proti različici B.1.617.2 (delta) pri otrocih, starih od 6 do 11 let

Vzorci seruma iz podskupine za oceno imunogenosti po protokolu (n = 134) iz pediatrične študije, ki je v teku, pridobljeni ob izhodišču in na 57. dan, so bili testirani v PsVNA na podlagi različice B.1.617.2 (delta).

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

Starejša populacija

Cepljenje s cepivom Spikevax so ocenili pri posameznikih, starih 12 let in več, vključno s 3.768 preskušanci, starimi 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih preskušancih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

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

Pogojno dovoljenje za promet

Cepivo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost:

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

Genotoksičnost/kancerogenost:

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lipid SM-102 (heptadekan-9-il 8-((2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino)oktanoat)
holesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
1,2-diomiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000 DMG)
trometamol
trometamolijev klorid
ocetna kislina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

9 mesecev pri temperaturi od –25 °C do –15 °C.

Neodprto cepivo lahko največ 30 dni hranite v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko hranite pri temperaturi od 8 do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodena viala

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 19 ur pri temperaturi od 2 °C do 25 °C po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in 24 ur pri temperaturi od 8 do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo porabiti takoj. Če se cepiva ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Cepivo shranjujte zamrznjeno (od –25 °C do –15 °C).

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte pri temperaturi pod $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml disperzije v viali z vsebnostjo 10 ml (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in plastično dvižno zaporko (s tesnilom iz aluminija).

Ena viala vsebuje 5 ml.

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

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

Viale s cepivom Spikevax so večodmerne.

Iz ene vialo se lahko izvleče deset (10) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ dvajset (20) odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Priporočamo, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu. Viale ne prebodite več kot 20-krat.

Ena viala vsebuje dodatno polnjenje, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 10 odmerkov po 0,5 ml ali največ 20 odmerkov po 0,25 ml.

Odtaljene vialo in napolnjene injekcijske brizge lahko uporabljate pri sobni svetlobi.

Shranjujte zamrznjeno

Shranjujte zamrznjeno med
 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ in $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ne shranjujte ali pri temperaturah pod $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite
pred svetlobo.



Vsako vialo pred uporabo odtalite

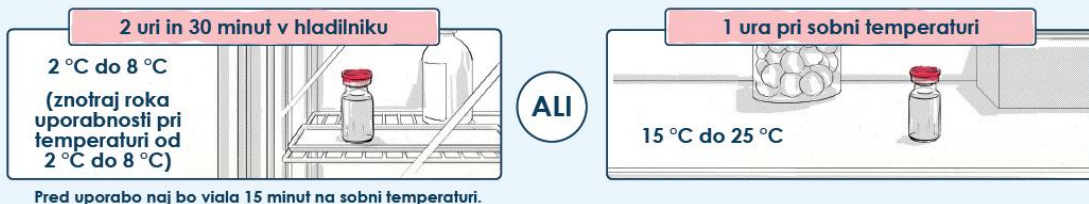
Slike viale samo za ponazoritev

2 uri in 30 minut v hladilniku
2 °C do 8 °C
(znotraj roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C)

ALI

1 ura pri sobni temperaturi
15 °C do 25 °C

Pred uporabo naj bo viala 15 minut na sobni temperaturi.



Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30 dni Hladilnik
2 °C do 8 °C

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

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19 ur Hladilnik ali sobna temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2° in 25 °C. Zapišite datum in čas zavržka na nalepko viale.
Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.



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

Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

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

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

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.

Cepivo je pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

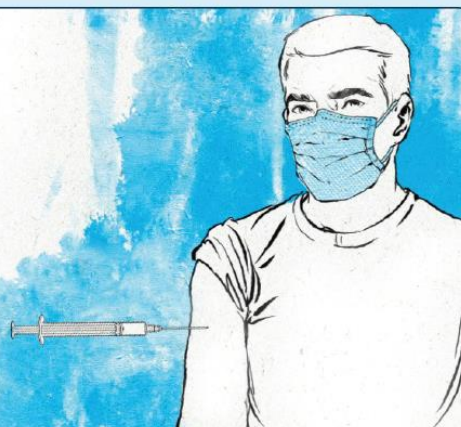
Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

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

Preverite volumen injekcijske brizge.

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

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



7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1507/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 4. oktober 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04/2022

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