

▼ 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 informacijske RNK (mRNK) (vsebovane v lipidnih nanodelcih SM-102).

En odmerek (0,25 ml) vsebuje 50 mikrogramov informacijske RNK (mRNK) (vsebovane v lipidnih nanodelcih SM-102).

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

Poživitveni odmerek

Posamezniki, stari 18 let in več

Poživitveni odmerek (0,25 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNA, kar je polovica primarnega odmerka) cepiva Spikevax se lahko daje intramuskularno vsaj 6 mesecev po drugem odmerku pri posameznikih, starih 18 let in več. Odločitev, kdaj in komu dati tretji odmerek cepiva Spikevax, je treba sprejeti na podlagi razpoložljivih podatkov o učinkovitosti cepiva, ob upoštevanju omejenih podatkov o varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zamenljivost cepiva Spikevax z drugimi cepivi proti COVID-19 za zaključek primarnega cepljenja ali za poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov), ni bila ugotovljena. Posamezniki, ki so prejeli en odmerek cepiva Spikevax (0,5 ml, 100 mikrogramov), morajo za zaključek primarnega cepljenja prejeti še en odmerek cepiva Spikevax (0,5 ml, 100 mikrogramov).

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let in več

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je vsaj 28 dni po drugem odmerku mogoče dati tretji odmerek (0,5 ml, 100 mikrogramov) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 12 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 cepljenju 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.

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) 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

Podatki o uporabi cepiva Spikevax pri nosečnicah so omejeni. 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). O dajanju cepiva Spikevax med nosečnostjo razmislite le, če morebitne prednosti prevladajo nad morebitnimi tveganji za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Spikevax izloča v materino mleko.

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 %), artralgija (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, artralgie, 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 %), artralgijska (35 %), navzea/bruhanje (29 %), otekanje na mestu vboda (28 %), eritem na mestu vboda (26 %) in povišana telesna temperatura (14 %).

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.

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj po prihodu cepiva na trg pri osebah, starih 12 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, starih od 12 do 17 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 iz izkušenj po prihodu cepiva na trg pri osebah, starih 12 let ali več

Organski sistem MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek/učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega Sistema	Neznana	anafilaksa preobčutljivost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica
	Redki	akutna periferna ohromelost obraza** hipestezija
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis
		perikarditis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea/bruhanje
	Pogosti	driska
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaji
	Neznano pogostnostjo	Multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mialgija artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu vboda utrujenost mrzlica povišana telesna temperature otekanje na mestu vboda
	Pogosti	izpuščaj na mestu vboda koprivnica na mestu vboda izpuščaj na mestu vboda zaprta 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 udeleženelec 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.

***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.

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 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 presojo.

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.

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

Varnost, reaktogenost in imunogenost pozitivnega 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) 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).

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 μ g) 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 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Neodprto cepivo lahko največ 30 dni hranite v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodena viala

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 19 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 24 ur pri temperaturi od 8 do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). 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 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

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 vial 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 viala 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 viale in napolnjene injekcijske brizge lahko uporabljate pri sobni svetlobi.

Shranjujte zamrznjeno

Shranjujte zamrznjeno med
-25°C in -15°C.

Ne shranjujte ali pri temperaturah pod -50 °C
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite
pred svetlobo.



Vsako vialo pred uporabo odtalite

Slike vialo 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)



Pred uporabo naj bo viala 15 minut na sobni temperaturi.

ALI

1 ura pri sobni temperaturi

15 °C do 25 °C



Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala		Po odvzemu prvega odmerka	
Najdaljši čas	Hladilnik 2 °C do 8 °C	Najdaljši čas	Hladilnik ali sobna temperatura
30 dni		19 ur	
24 ur	Shranjevanje na hladnem, do sobne temperature 8 ° do 25 °C	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 zavržiti.

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

***NIKOLI* ne zamrzujte odtaljenega cepiva**

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemu 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 Monte Esquinza 30
28010 Madrid
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

12/2021

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