

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spikevax injektionsvæske, dispersion

COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hætteglas, som indeholder 10 doser à 0,5 ml eller maksimalt 20 doser à 0,25 ml.

En dosis (0,5 ml) indeholder 100 mikrogram messenger-RNA (mRNA) (indkapslet i SM-102 lipidnanopartikler).

En dosis (0,25 ml) indeholder 50 mikrogram messenger RNA (mRNA) (indkapslet i SM-102 lipidnanopartikler).

Enkeltstrengt, 5'-capped messenger-RNA (mRNA) fremstillet ved hjælp af en cellefri *in vitro*-transkription fra de korresponderende DNA-skabeloner, der koder for det virale *spike* (S)-protein i SARS-CoV-2.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion

Hvid til off-white dispersion (pH: 7,0 - 8,0)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Spikevax er indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos personer på 12 år og derover.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Primær serie

Personer i alderen 12 år og ældre

Spikevax administreres som et behandlingsforløb med 2 (to) doser à 100 mikrogram (hver på 0,5 ml) Det anbefales at administrere den anden dosis 28 dage efter den første dosis (se pkt. 4.4 og 5.1)

Boosterdosis

Personer på 18 år og derover

En boosterdosis (0,25 ml, indeholdende 50 mikrogram mRNA, hvilket er halvdelen af den primære dosis) Spikevax kan administreres intramuskulært mindst 6 måneder efter den anden dosis til personer på 18 år og derover. Beslutningen om, hvornår og for hvem der skal implementeres en tredje dosis Spikevax, skal tages baseret på vaccinnens effektivitetsdata under hensyntagen til begrænsede sikkerhedsdata (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det er endnu ikke fastslået, hvorvidt Spikevax kan udskiftes med andre COVID-19-vacciner for at gennemføre det primære vaccinationsforløb eller booster dosen (0,25 ml, 50 mikrogram). Personer, som har modtaget en dosis Spikevax (0,5 ml, 100 mikrogram), skal have en anden dosis Spikevax (0,5 ml, 100 mikrogram) for at gennemføre det primære vaccinationsforløb.

Svært immunkompromiterede på 12 år og derover

En tredje dosis (0,5 ml, 100 mikrogram) kan gives efter mindst 28 dage efter den anden dosis til personer, som er svært immunkompromiterede (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Spikevax hos børn og unge under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der kræves ingen justering af dosis for ældre personer på ≥ 65 år.

Administration

Vaccinen skal administreres intramuskulært. Det foretrukne sted er overarmens deltamuskel.

Vaccinen må ikke administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i den samme injektionssprøjte.

For sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner om optøning, håndtering og bortskaffelse af vaccinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylaksi

Der er observeret hændelser med anafylaksi hos personer, der fik Spikevax. Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Der anbefales nøje overvågning i mindst 15 minutter efter vaccination. Den anden dosis af vaccinen bør ikke gives til personer, som har oplevet anafylaksi i forbindelse med den første dosis af Spikevax.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Spikevax.

Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage efter vaccinationen. De er observeret oftest efter den anden vaccination oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8).

De foreliggende data tyder på, at myokarditis og perikarditis efter vaccination ikke adskiller sig fra myokarditis eller perikarditis generelt.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Risikoen for myokarditis efter en tredje dosis (0,5 ml, 100 mikrogram) eller booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) Spikevax er endnu ikke blevet karakteriseret.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner, kan forekomme i forbindelse med vaccination som en psykogen reaktion på injektion med en kanyle. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

Samtidig sygdom

Vaccination skal udskydes hos personer, der lider af akut, svær febril sygdom eller akut infektion. Vaccinationen bør ikke forsinkes på grund af tilstedeværelse af en mindre infektion og/eller let feber.

Thrombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Som for andre intramuskulære injektioner skal vaccinen gives med forsigtighed hos personer, som får antikoagulationsbehandling eller som har thrombocytopeni eller en hvilken som helst koagulationsforstyrrelse (f.eks. hæmofili), da der kan opstå blødning eller blå mærker efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Immunkompromitterede personer

Vaccinens virkning og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Virkningen af Spikevax kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Anbefalingen om at overveje en tredje dosis (0,5 ml) til svært immunkompromitterede personer (se pkt. 4.2) er baseret på begrænset serologisk evidens med patienter, som er immunkompromitterede efter transplantation af faste organer.

Beskyttelsesvarighed

Beskyttelsesvarigheden, som vaccinen giver, er ukendt, da dette stadig er i færd med at blive fastslået af igangværende kliniske studier.

Begrænsninger i vaccinsens virkning

Personer er muligvis ikke fuldt beskyttet før 14 dage efter modtagelse af den anden dosis. Som for alle vacciner vil vaccination med Spikevax muligvis ikke beskytte alle vaccinemodtagere.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 0,5 ml dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Spikevax og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset erfaring med anvendelse af Spikevax til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Administration af Spikevax under graviditeten bør kun overvejes, hvis de potentielle fordele opvejer alle potentielle risici for moderen og fostret.

Amning

Det er ukendt, om Spikevax udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se punkt 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spikevax påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan nogle af de virkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Deltagere i alderen 18 år og ældre

Sikkerheden af Spikevax er evalueret i et igangværende randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet klinisk fase 3-studie udført i USA med 30.351 deltagere i alderen 18 år og ældre, som har modtaget mindst én dosis Spikevax (n=15.185) eller placebo (n=15.166) (NCT04470427). På vaccinationstidspunktet var populationens gennemsnitsalder 52 år (interval: 18-95); 22.831 (75,2 %) af deltagerne var 18 til 64 år, og 7.520 (24,8 %) af deltagerne var 65 år og ældre.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var smerter på injektionsstedet (92 %), træthed (70 %), hovedpine (64,7 %), myalgi (61,5 %), artralgi (46,4 %), kulderystelser (45,4 %), kvalme/opkastning (23 %), aksillær hævelse/ømhed (19,8 %), feber (15,5 %), hævelse på injektionsstedet (14,7 %) og rødme (10 %). Bivirkningerne var for det meste af let til moderat intensitet og forsvandt inden for nogle få dage efter vaccination. En lidt lavere frekvens af reaktogenicitetshændelser var forbundet med højere alder.

Generelt var der en højere forekomst af visse bivirkninger hos yngre aldersgrupper: forekomsten af aksillær hævelse/ømhed, træthed, hovedpine, myalgi, artralgi, kulderystelser, kvalme/opkastning og feber var højere hos voksne i alderen 18 til <65 år end hos personer i alderen 65 år og derover. Lokale og systemiske bivirkninger blev rapporteret hyppigere efter anden dosis end efter første dosis.

Unge på 12 til 17 år

Sikkerhedsdata for Spikevax hos unge blev indsamlet i et igangværende randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet klinisk fase 2/3-studie udført i USA med 3.726 deltagere i alderen 12-17 år, som har modtaget mindst én dosis Spikevax (n=2.486) eller placebo (n=1.240) (NCT04649151). Demografiske karaktertræk var tilsvarende hos deltagere, som fik Spikevax, og deltagere, som fik placebo.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos unge på 12 til 17 år var smerter på injektionsstedet (97 %), hovedpine (78 %), træthed (75 %), myalgi (54 %), kulderystelser (49 %), aksillær hævelse/ømhed (35%), artralgi (35 %), kvalme/opkastning (29 %), hævelse på injektionsstedet (28 %), erytem på injektionsstedet (26 %) og feber (14 %).

Deltagere 18 år og derover (boosterdosis)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax evalueres i et igangværende fase 2, randomiseret, observatørblindet, placebokontrolleret, dosisbekræftende forsøg med deltagere på 18 år og derover (NCT04405076). I dette forsøg modtog 198 deltagere to doser (0,5 ml, 100 mikrogram med 1 måneds mellemrum) af Spikevax-vaccinens primære serie. I en ikke-blindet fase af dette forsøg modtog 167 af disse deltagere en enkelt booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) mindst 6 måneder efter at have modtaget den anden dosis af den primære serie. Den ønskede bivirkningsprofil for booster-dosen (0,25 ml, 50 mikrogram) svarede til profilen efter den anden dosis i den primære serie.

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 12 år eller ældre

Sikkerhedsprofilen vist nedenfor er baseret på data, der blev genereret i et placebokontrolleret klinisk studie med 30.351 voksne ≥ 18 år, et andet placebokontrolleret klinisk studie med 3.726 deltagere i alderen 12 til 17 år og erfaring efter markedsføring.

Bivirkningerne er angivet i henhold til følgende hyppighedskonvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjældent ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende sværhedsgrad (Tabel 1).

Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier med Spikevax og erfaring efter godkendelse hos personer i alderen 12 år eller ældre

MedDRA systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Lymfadenopati*
Immunsystemet	Ikke kendt	Anafylaksi Overfølsomhed
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse** Hypoæstesi
Hjerte	Meget sjældne	Myokarditis
		Perikarditis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme/opkastning
	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke kendt	Erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet Træthed Kulderystelser Pyreksi Hævelse på injektionsstedet
		Almindelig
	Ikke almindelig	Pruritus på injektionsstedet
	Sjælden	Hævelse i ansigtet****

*Lymfadenopati blev registreret som aksillær lymfadenopati i samme side som injektionsstedet. Andre lymfeknuder (f.eks. cervikale, supraklavikulære) var i nogle tilfælde påvirket.

**I løbet af hele sikkerhedsopfølgingsperioden blev akut perifer ansigtslammelse (eller parese) rapporteret af tre deltagere i gruppen, som fik Spikevax, og en deltager i placebo-gruppen. Indtræden hos deltagere i vaccinegruppen var 22 dage, 28 dage og 32 dage efter den anden dosis.

***Mediantiden til debut var 9 dage efter den første injektion og 11 dage efter den anden injektion. Medianvarigheden var 4 dage efter den første injektion og 4 dage efter den anden injektion.

****Der var to alvorlige bivirkninger med ansigtshævelse hos vaccinemodtagere med injektion af dermatologiske *fillers* i anamnesen. Hævelsen indtraf henholdsvis på dag 1 og dag 3 i forhold til vaccinationsdatoen.

Reaktogeniciteten og sikkerhedsprofilen hos 343 forsøgspersoner, der fik Spikevax og var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline, var sammenlignelig med reaktogeniciteten og sikkerhedsprofilen hos forsøgspersoner, der var seronegative for SARS-CoV-2 ved baseline.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Spikevax er størst hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Spikevax er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 1,316 (95 % CI 1,299-1,333) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 1,88 (95 % CI 0,956-2,804) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført og inkludere batch-/lotnummer, hvis det er tilgængeligt.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet nogen tilfælde af overdosering.

I tilfælde af overdosering anbefales overvågning af vitale funktioner og eventuelt symptombehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, andre virale vacciner, ATC-kode: J07BX03

Virkningsmekanisme

Spikevax indeholder mRNA indkapslet i lipidnanopartikler. mRNA'et koder for fuldlængde-SARS-CoV-2-spike-proteinet, som er modificeret med 2 prolinsubstitutioner inden for heptad-repeat-1-domænet (S-2P) med henblik på at stabilisere spike-proteinet i en præfusionskonformation. Efter intramuskulær injektion optages lipidnanopartikler af celler på injektionsstedet og de drænende lymfeknuder, hvorved mRNA-sekvensen effektivt overføres til celler til translation til viralt protein. Det overførte mRNA trænger ikke ind i cellekernen eller interagerer med genomet. Det er ikke-replikerende og udtrykkes forbigående hovedsageligt af dendritiske celler og subkapsulære sinusmakrofager. Det udtrykte, membranbundne spike-protein på SARS-CoV-2 genkendes dernæst af immunceller som et fremmed antigen. Dette udløser både T-celle- og B-cellerespons med henblik på at generere neutraliserende immunstoffer, som kan bidrage til beskyttelse mod COVID-19.

Klinisk virkning hos voksne

Voksenstudiet var et randomiseret, placebokontrolleret, observatør-blindet klinisk fase 3-studie (NCT04470427), som udelukkede personer, som var immunsvækkede eller havde fået immunsuppressive stoffer inden for 6 måneder samt personer, som var gravide eller med en kendt anamnese med SARS-CoV-2-infektion. Deltagere med stabil HIV-sygdom blev ikke udelukket. Influenzavacciner kunne

administreres 14 dage før eller 14 dage efter en hvilken som helst dosis Spikevax. Deltagerne blev også bedt om at være opmærksomme på et minimumsinterval på 3 måneder efter modtagelse af blod-/plasma produkter eller immunglobuliner før indtræden i studiet med henblik på at modtage enten placebo eller Spikevax.

I alt 30.351 forsøgspersoner blev fulgt i en mediantid på 92 dage (interval: 1-122) for udvikling af COVID-19-sygdom.

Den primære population til virkningsanalyse (kaldet *Per Protocol Set* eller PPS) omfattede 28.207 forsøgspersoner, som fik enten Spikevax (n=14.134) eller placebo (n=14.073) og havde en negativ SARS-CoV-2-status ved baseline. PPS-studiepopulationen omfattede 47,4 % kvinder, 52,6 % mænd, 79,5 % hvide, 9,7 % afroamerikanere, 4,6 % asiater og 6,2 % andre. 19,7 % af deltagerne var identificeret som spanskamerikanere eller latinamerikanere. Forsøgspersonernes medianalder var 53 år (interval 18-94). Et doseringsvindue på -7 til +14 dage til administration af den anden dosis (planlagt til dag 29) var tilladt for inklusion i PPS'et. 98 % af vaccinemodtagerne fik den anden dosis 25 dage til 35 dage efter dosis 1 (svarende til -3 til +7 dage omkring intervallet på 28 dage).

COVID-19-tilfælde blev bekræftet ved *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT PCR) og af en klinisk bedømmelseskomité.

Vaccinens generelle virkning iht. aldersgrupper er vist i tabel 2.

Tabel 2: Vaccine virkningsanalyse: bekræftet COVID-19[#] uanset sværhedsgrad, startende 14 dage efter 2. dosis – per-protocol set

Alders-gruppe (år)	Spikevax			Placebo			% vaccinevirkning (95 % KI)*
	Forsøgs-personer N	COVID-19-tilfælde n	Forekomst af COVID-19 pr. 1.000 personår	Forsøgs-personer N	COVID-19-tilfælde n	Forekomst af COVID-19 pr. 1.000 personår	
Samlet (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 til <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 til <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: symptomatisk COVID-19 krævende et positivt RT-PCR-resultat og mindst 2 systemiske symptomer eller 1 luftvejssymptom. Tilfælde startende 14 dage efter den 2. dosis.

*Vaccinevirkning og 95 % konfidensinterval (KI) fra den stratificerede Cox proportional hazard model

** KI ikke justeret for multiplicitet. Multiplicitetsjusterede statistiske analyser blev gennemført i en intermediaer analyse baseret på færre COVID-19-tilfælde, ikke rapporteret her.

Blandt alle forsøgspersoner i PPS'et blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af svær COVID-19-sygdom i vaccinegruppen sammenlignet med 30 ud af 185 (16 %) tilfælde rapporteret i placebogruppen. Af de 30 deltagere med svær sygdom blev 9 indlagt, hvoraf 2 blev indlagt på en intensivafdeling. De fleste af de øvrige svære tilfælde opfyldte kun kriteriet for oxygenmætning (SpO₂) for svær sygdom (≤93 % ved omgivende luft).

Vaccinevirkningen af Spikevax til forebyggelse af COVID-19, uanset tidligere SARS-CoV-2-infektion (bestemt ved serologi og swab-prøvetest i næsesvælget ved baseline) fra 14 dage efter 2. dosis var 93,6 % (95 % konfidensinterval 88,6 %, 96,5 %).

Endvidere viste undergruppeanalyser af det primære virkningsendepunkt lignende virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Klinisk virkning hos unge i alderen 12 til 17 år

Studiet hos unge er et igangværende, randomiseret, placebokontrolleret, observatør-blindet klinisk fase 2/3-studie (NCT04649151) med det formål at evaluere sikkerheden, reaktogeniciteten og virkningen af Spikevax hos unge i alderen 12 til 17 år. Personer med en kendt anamnese med SARS-CoV-2-infektion blev udelukket fra studiet. I alt 3.732 deltagere blev randomiseret i et forhold på 2:1 til at få 2 doser Spikevax eller saltvandsplacebo med én måneds mellemrum.

En sekundær virkningsanalyse blev udført hos 3.181 deltagere med en negativ SARS-CoV-2-status ved baseline i studiets per protocol set, som fik 2 doser af enten Spikevax (n=2.139) eller placebo (n=1.042). Der var ingen betydelige forskelle i demografi eller forudeksisterende helbredstilstande blandt deltagere, som fik Spikevax, og deltagere, som fik placebo.

COVID-19 var defineret som symptomatisk COVID-19, der krævede et positivt RT-PCR-resultat og mindst 2 systemiske symptomer eller 1 luftvejssymptom. Tilfælde startende 14 dage efter den 2. dosis.

Der var ingen symptomatiske COVID-19 tilfælde i Spikevax-gruppen og 4 symptomatiske COVID-19 tilfælde i placebogruppen.

Immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 17 år

En noninferioritetsanalyse til evaluering af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre og forekomsten af serorespons 28 dage efter den 2. dosis blev udført i per-protocol immunogenicitetsundergruppen af unge i alderen 12 til 17 år (n=340) i studiet med unge og hos deltagere i alderen 18 til 25 år (n=296) i voksenstudiet. Forsøgspersoner havde ingen immunologisk eller virologisk evidens på tidligere SARS-CoV-2-infektion ved baseline. Serokonverteringsfaktoren (GMR) for de neutraliserende antistoftitre hos unge i alderen 12 til 17 år sammenlignet med voksne i alderen 18 til 25 år var 1,08 (95 % KI: 0,94; 1,24). Forskellen i forekomsten af serorespons var 0,2 % (95 % KI: -1,8; 2,4). Noninferioritetskriterier (nedre grænse af 95 % KI for GMR > 0,67 og nedre grænse af 95 % KI af forskellen i forekomsten af serorespons > -10 %) var opfyldt.

Immunogenicitet hos deltagere 18 år og derover - efter booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax evalueres i et igangværende fase 2, randomiseret, observatørblindet, placebokontrolleret, dosisbekræftende forsøg med deltagere på 18 år og derover (NCT04405076). I dette forsøg modtog 198 deltagere to doser (0,5 ml, 100 mikrogram med 1 måneds mellemrum) af Spikevax-vaccinen som primær serie. I en ikke-blindet fase modtog 149 af disse deltagere (per protokolsæt) en enkelt booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) mindst 6 måneder efter at have modtaget den anden dosis i den primære serie. En enkelt booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) viste sig at resultere i en geometrisk gennemsnitlig foldstigning (GMFR) på 12,99 (95 % CI: 11,04, 15,29) i neutraliserende antistoffer fra før booster sammenlignet med 28 dage efter booster-dosis. GMFR i neutraliserende antistoffer var 1,53 (95 % CI: 1,32, 1,77) ved sammenligning 28 dage efter dosis 2 (primær serie) med 28 dage efter booster-dosis.

Ældre

Spikevax blev vurderet hos personer på 12 år og derover, herunder 3.768 forsøgspersoner på 65 år og derover. Virkningen af Spikevax var ens hos ældre (≥ 65 år) og yngre voksne forsøgspersoner (18-64 år).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Spikevax i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under 'betingede omstændigheder'. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Generel toksicitet

Der er udført generelle toksicitetsstudier hos rotter (som fik op til 4 intramuskulære doser, der oversteg den humane dosis, én gang hver 2. uge). Forbigående og reversible ødemer og erytemer på injektionsstedet og reversible ændringer i laboratorietests (herunder forøgelse i eosinofiler, aktiveret partiel thromboplastintid og fibrinogen) blev observeret. Resultaterne tyder på, at toksicitetspotentialet for mennesker er lavt.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

In vitro og in vivo genotoksicitetsstudier blev udført med den nye lipidkomponent SM-102 i vaccinen. Resultaterne tyder på, at genotoksicitetspotentialet for mennesker er meget lavt. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

Reproduktionstoksicitet

I et udviklingstoksicitetsstudie blev 0,2 ml vaccineformulering indeholdende samme mængde mRNA (100 µg) og andre ingredienser indeholdt i én enkelt human dosis Spikevax administreret intramuskulært til hunrotter fire gange: 28 og 14 dage inden parring og på gestationsdag 1 og 13. SARS-CoV-2 immunstofrespons var til stede i moderdyr fra før parring til studiets afslutning på laktationsdag 21 samt i fostre og afkom. Der var ingen vaccinerelaterede bivirkninger på hunlig fertilitet, drægtighed, embryonal/føtal udvikling, eller afkommets udvikling eller postnatal udvikling. Der er ingen tilgængelige data for overførsel af Spikevax-vaccine til placenta eller udskillelse i mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lipid SM-102 (heptadecan-9-yl 8{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6(undecyloxy)hexyl]amino}octanoat)
Cholesterol
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglycol-2000 (PEG2000 DMG)
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Eddikesyre
Natriumacetattrihydrat
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndes.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

9 måneder ved -25 °C til -15 °C.

Den uåbnede vaccine kan opbevares nedkølet ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys i maksimalt 30 dage. I denne periode kan der bruges op til 12 timer på transport.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Den uåbnede vaccine kan opbevares ved 8 °C til 25 °C i op til 24 timer efter udtagelse fra køleskab.

Punkteret hætteglas

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 19 timer ved 2 °C til 25 °C efter første punktering (inden for den tilladte anvendelsesperiode på 30 dage ved 2 °C til 8 °C og 24 timer ved 8 °C til 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges omgående. Hvis det ikke bruges omgående, hviler ansvaret for opbevaringstider og -forhold under brug på brugeren.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares nedfrosset mellem -25 °C til -15 °C.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares under -50 °C.

For opbevaringsforhold efter optøning og anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Transport af optøede hætteglas i flydende form ved 2 °C til 8°C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er muligt, støtter forhåndenværende data transport af et eller flere hætteglas i flydende form i op til 12 timer ved 2 °C til 8 °C (inden for opbevaringstiden på 30 dage ved 2 °C til 8 °C). Efter optøning og transport i flydende form ved 2 °C til 8 °C må hætteglassene ikke nedfryses igen, men skal opbevares ved 2 °C til 8 °C indtil brug.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml dispersion i et hætteglas (type 1 eller type 1-ækvivalent glas) med en prop (chlorobutylgummi) og en flip-off plastikhætte med forsegling (aluminium).

Hvert hætteglas indeholder 5 ml.

Pakningsstørrelse: 10 flerdosis-hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vaccinen skal klargøres og administreres af en uddannet sundhedsperson ved hjælp af aseptiske teknikker for at sikre dispersionens sterilitet.

Vaccinen er klar til brug, når den er optøet.

Må ikke omrystes eller fortyndes. Sving forsigtigt hætteglasset rundt efter optøning og før hver udtrækning.

Hætteglas med Spikevax indeholder flere doser.

Ti (10) doser (hver på 0,5 ml) eller maksimalt tyve (20) doser (hver på 0,25 ml) kan udtrækkes fra hvert hætteglas.

Stik gennem proppen, helst på et nyt sted hver gang. Prik ikke hul i hætteglasset mere end 20 gange.


Hvert hætteglas indeholder et overskud for at sikre, at der kan leveres 10 doser af 0,5 ml eller maksimalt 20 doser af 0,25 ml.

Optøede hætteglas og fyldte sprøjter kan håndteres ved belysningen i lokalet.

Opbevares nedfrosset

**Opbevares frosset mellem
-25 °C til -15 °C**

Må ikke opbevares under -50 °C
Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.



Optø hvert hætteglas før brug

Billeder af hætteglas er kun til illustration

2 timer og 30 minutter i køleskab



2 °C til 8 °C
(inden for 30 dage af udløbsdatoen ved 2 °C til 8 °C)

Lad hætteglasset stå ved stuetemperatur i 15 minutter før administration

ELLER

1 time ved stuetemperatur

15 °C til 25 °C



Instruktioner efter optøning

Ikke-punkteret hætteglas

Maksimumtid

30 dage

Køleskab
2 °C til 8 °C

24 timer

Kold opbevaring op til stuetemperatur
8 °C til 25 °C



Efter udtrækning af første dosis

Maksimumtid

19 timer

Køleskab eller stuetemperatur

Hætteglasset skal opbevares mellem 2 °C og 25 °C. Notér dato og tidspunkt for kassering på hætteglassets etiket.

Kassér punkteret hætteglas efter 19 timer.



Træk hver vaccinedosis op fra hætteglasset med en ny steril kanyle og injektionssprøjte til hver injektion for at forhindre overførsel af smitstoffer fra en person til en anden.

Dosen i injektionssprøjten skal anvendes straks.

Når hætteglasset er punkteret for udtrækning af den første dosis skal vaccinen straks anvendes og kasseres efter 19 timer.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Optøet vaccine må ALDRIG nedfryses igen

Administration

Sving forsigtigt hætteglasset rundt efter optøning og før hver udtrækning. Vaccinen er klar til brug, når den er optøet. **Må ikke omrystes eller fortyndes.**

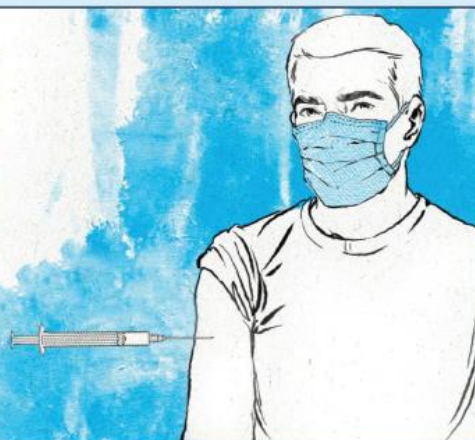
Før injektion skal hver dosis inspiceres for at:

Bekræfte at væsken er **hvid til off-white** i både hætteglas og injektionssprøjte

Bekræfte volumen i injektionssprøjten

Vaccinen kan indeholde hvide eller halvgennemsigtige produktrelaterede partikler.

Hvis doseringen er forkert, eller hvis vaccinen er misfarvet eller indeholder partikler, må den ikke administreres.



7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1507/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. januar 2021

Dato for seneste fornyelse: 4. oktober 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12/2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.