

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută
 Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tabelul 1. Compoziția calitativă și cantitativă a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză de 2,5 ml (capac detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).
	Flacon multidoză de 5 ml (capac detașabil albastru)	10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 20 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și imelasomeran 12,5 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă	Flacon monodoză de 0,5 ml (capac detașabil albastru)	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).

Elasomeranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar, cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro*, acelulare, de la modele de ADN corespunzătoare, ce codifică proteina virală de suprafață (S) a SARS-CoV-2 (Original).

Imelasomeranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar, cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro*, acelulare, de la modele de ADN corespunzătoare, ce codifică proteina virală de suprafață (S) a SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă

Dispersie de culoare albă până la aproape albă (pH: 7,0 - 8,0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19 (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 12 ani și peste

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,5 ml administrată pe cale intramusculară.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este 0,25 ml administrată pe cale intramusculară.

Se recomandă administrarea dozei de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 la interval de cel puțin 3 luni după ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este indicat doar persoanelor cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19.

Pentru detalii privind schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei pentru persoanele cu vârsta de peste 65 de ani.

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului.

A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu orice alte vaccinuri sau medicamente.

Pentru măsurile de precauție ce trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind decongelarea, manipularea și eliminarea vaccinului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

S-au raportat cazuri de anafilaxie la persoane cărora li s-a administrat Spikevax (original). Tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie mereu ușor accesibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Dozele ulterioare de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu trebuie administrate persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după o doză anterioară de Spikevax (original).

Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax (original) există un risc crescut de miocardită și pericardită.

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Profilul de risc pare să fie similar pentru a doua și a treia doză.

Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Persoanele vaccinate trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome care indică miocardită sau pericardită, cum ar fi dureri toracice (acute și persistente), dispnee sau palpitații după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare ghidurile de specialitate și/sau să solicite consult de specialitate pentru diagnosticarea și tratarea acestei afecțiuni.

Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacțiile legate de stres pot apărea în asociere cu vaccinarea, ca reacție psihogenă la injecția cu ac. Este important ca aceste precauții să fie respectate, în vederea evitării altor leziuni cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată în cazul persoanelor cu boală acută severă, însoțită de febră sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei ușoare nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Ca și în cazul altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor care urmează un tratament anticoagulant sau celor diagnosticate cu trombocitopenie sau orice tulburare hemoragică (precum hemofilia), întrucât în urma administrării intramusculare, la aceste persoane pot să apară hemoragii sau echimoze.

Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax (original). Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea și siguranța Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu au fost evaluate în cazul persoanelor imunocompromise, incluzându-le pe cele cărora li se administrează tratament de imunosupresie. Eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate fi mai scăzută în cazul persoanelor imunocompromise.

Durata protecției

Durata protecției conferite de vaccin nu este cunoscută și încă este în evaluare în cadrul studiilor clinice în desfășurare.

Limitările eficacității vaccinului

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca vaccinarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 cu alte vaccinuri nu a făcut obiectul studiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, un număr mare de date observaționale de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat vreo creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Cu toate că datele despre rezultatele cu privire la sarcină ca urmare a vaccinării în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat un risc crescut de avort spontan. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fătului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Având în vedere că diferențele dintre vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață și că nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește reactogenitatea, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la vaccin a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale de la femeile care au alăptat după vaccinare cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Siguranța Spikevax (original) a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, desfășurat în Statele Unite și care include 30351 de participanți, cu vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=15185) sau placebo (n=15166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7520 (24,8%) de participanți aveau vârsta de 65 de ani și peste.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (92%), oboseală (70%), cefalee (64,7%), mialgie (61,5%), artralgie (46,4%), frisoane (45,4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19,8%), febră (15,5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14,7%) și eritem (10%). Majoritatea acestor reacții adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate a fost asociată cu vârsta mai înaintată.

În general, a existat o incidență mai mare a unor reacții adverse în rândul persoanelor mai tinere: incidența inflamației/durerei la nivelul axilelor, oboselii, cefaleei, mialgiei, artralgiei, frisoanelor, greții/vărsăturilor și febrei a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani,

comparativ cu cei cu vârsta de 65 de ani și peste. Reacțiile adverse locale și sistemice au fost raportate mai frecvent după Doza 2, decât după Doza 1.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Datele de siguranță pentru administrarea Spikevax (original) la adolescenți au fost colectate într-un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, cu mai multe părți, desfășurat în Statele Unite. Prima porțiune a studiului implică 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=2,486) sau placebo (n=1,240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei la care s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (97%), cefalee (78%), oboseală (75%), mialgie (54%), frisoane (49%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilelor (35%), artralgie (35%), greață/vărsături (29%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (28%), eritem la nivelul locului de administrare a injecției (26%) și febră (14%).

De la acest studiu s-a făcut tranziția la un studiu de fază 2/3 în regim deschis în care la 1 346 de participanți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 5 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Datele privind siguranța pentru Spikevax (original) la copii au fost colectate în cadrul unui studiu clinic de fază 2/3, cu două părți, randomizat, în regim orb pentru observator, efectuat în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Partea 1 este o fază în regim deschis a studiului, pentru evaluarea siguranței, selectarea dozei și evaluarea imunogenității și a inclus 380 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (0,25 ml) de Spikevax (original). Partea 2 este faza controlată cu placebo pentru evaluarea siguranței și a inclus 4 016 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză (0,25 ml) de Spikevax (original) (n=3 012) sau placebo (n=1 004). În Partea 2 nu a fost inclus niciun participant din Partea 1. Caracteristicile demografice au fost similare în rândul participanților cărora li s-a administrat Spikevax (original) și al celor cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în urma administrării schemei primare de vaccinare (în Partea 2) au fost durerea la locul de administrare a injecției (98,4%), oboseala (73,1%), cefaleea (62,1%), mialgia (35,3%), frisoanele (34,6%), greața/vărsăturile (29,3%), tumefierea/sensibilitatea axilară (27,0%), febra (25,7%), eritemul la locul de administrare a injecției (24,0%), tumefiere la locul de administrare a injecției (22,3%) și artralgia (21,3%).

Protocolul studiului a fost modificat pentru a include o fază în regim deschis cu o doză de rapel, care a inclus 1 294 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cărora li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax (original) cu cel puțin 6 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

În Statele Unite ale Americii și Canada este în curs de desfășurare un studiu randomizat de fază 2/3, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax (original). Acest studiu a implicat 10 390 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=7 798) sau placebo (n=2 592).

Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni. Acest studiu pediatric a implicat 6 388 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=4 791) sau placebo (n=1 597).

Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo.

În acest studiu clinic, reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost iritabilitate/plâns (81,5%), durere la locul injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul injecției (18,4%), eritem la locul injecției (17,9%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (12,2%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 24 și 36 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul injecției (17,9%), tumefiere la locul injecției (15,7%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (11,5%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 37 de luni și 5 ani după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul injecției (83,8%), oboseală (61,9%), cefalee (22,9%), mialgie (22,1%), febră (20,9%), frisoane (16,8%), greață/vărsături (15,2%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (14,3%), artralgie (12,8%), eritem la locul injecției (9,5%) și tumefiere la locul injecției (8,2%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-o serie de studii clinice controlate cu placebo:

- 30 351 adulți cu vârsta ≥ 18 ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
- 6 388 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani
- precum și din experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în funcție de următoarea convenție privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 2).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax (original) și din experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse (Reacție adversă)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută† Hipoestezie Parestezie
Tulburări cardiace	Foarte rare	Miocardită Pericardită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare Eritem la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Urticarie la nivelul locului de administrare Erupție la nivelul locului de administrare Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♦
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	Cu frecvență necunoscută	Tumefiere extinsă a membrului vaccinat

*Limfadenopatia a fost observată ca limfadenopatie axilară, pe aceeași parte cu locul injectării. În unele cazuri, au fost afectați alți ganglioni limfatici (de exemplu cei de la nivel cervical, supraclavicular).

† Observate la populația de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani).

‡ În perioada de monitorizare, trei participanți din grupul în care s-a administrat Spikevax (original) și un participant din grupul în care s-a administrat placebo au raportat paralizie facială periferică acută (paralizie). Reacția participanților din grupul în care s-a administrat vaccinul a debutat la 22, 28 și 32 de zile după administrarea Dozei 2.

§S-a observat durere abdominală la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani): 0,2% în grupul în care s-a administrat Spikevax (original) și 0% în grupul în care s-a administrat placebo.

¶ Urticaria a fost observată fie cu debut acut (în decurs de câteva zile după vaccinare), fie cu debut întârziat (până la aproximativ două săptămâni după vaccinare).

Majoritatea cazurilor par a fi de tip non - grave și temporare.

◆ Timpul median până la debut a fost de 9 zile după prima injecție și 11 zile după a doua injecție. Durata mediană a fost de 4 zile după prima injecție și 4 zile după a doua injecție.

♥ Două evenimente adverse grave de tumefiere la nivelul feței au fost raportate la persoanele cărora li s-au administrat anterior injecții de tip umplere dermică. Debutul tumefierii a fost raportat în Ziua 1, respectiv Ziua 3 față de ziua vaccinării.

Reactogenitatea și profilul de siguranță la 343 de subiecți cărora li s-a administrat Spikevax (original), care erau seropozitivi SARS-CoV-2 la momentul inițial, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții seronegativi SARS-CoV-2 la momentul inițial.

Adulți (doza de rapel)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) conform schemei de vaccinare primară pentru vaccinul Spikevax (original). Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 167 de participanți s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. Profilul reacțiilor adverse solicitate pentru doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) a fost similar celui observat după a doua doză din cadrul schemei de vaccinare primară.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza de rapel)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a avut un profil de reactogenitate similar celui al dozei de rapel de Spikevax (original), administrată ca o a doua doză de rapel. De asemenea, frecvența reacțiilor adverse după imunizarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a fost similară sau mai mică comparativ cu cea determinată de prima doză de rapel cu Spikevax (original) (50 micrograme) și comparativ cu cea determinată de a doua doză de Spikevax (original) (100 micrograme) din cadrul schemei de vaccinare primară. Nu s-au identificat noi indicii de siguranță.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Miocardită

Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Spikevax (original) este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Spikevax (original). Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu aproximativ 1,316 (Î 95 % 1,299-1,333) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu 1,88 (Î 95 % 0,956-2,804) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, astfel cum este menționat și să includă numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradoză, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și acordarea de tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, alte vaccinuri antivirale, codul ATC: J07BX03

Mecanism de acțiune

Spikevax (elasomeran) și Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) conțin nanoparticule lipidice cu ARNm integrat. ARNm codifică proteina virală de suprafață completă a SARS-CoV-2, cu 2 substituții de prolină în cadrul domeniului 1 al repetării heptadice (S-2P) pentru stabilizarea proteinei de suprafață într-o conformație anterioară fuziunii. După injecția intramusculară, celulele de la locul injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. ARNm livrat nu pătrunde în nucleul celular și nu interacționează cu genomul, nu se poate reproduce și este exprimat tranzitoriu, în principal prin celule dendritice și macrofage din sinusul subcapsular. Proteina de suprafață - legată de membrana a SARS-CoV-2 exprimată este apoi recunoscută de celulele imunitare ca antigen străin. Acest lucru declanșează răspunsuri ale celulelor T și B pentru generarea anticorpilor de neutralizare funcționali, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19.

Eficacitate clinică

Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Studiul P205 Partea G a evaluat siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 atunci când este administrat ca o a doua doză de rapel la adulții cărora li s-au administrat anterior 2 doze de Spikevax (original) (100 micrograme) în cadrul unei scheme de vaccinare primară și o doză de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme) cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare. În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 micrograme/25 micrograme) ca o a doua doză de rapel, iar grupul din Partea G servește drept grup comparator necontemporan în cadrul studiului pentru grupul cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

În cadrul acestui studiu, analiza primară a imunogenității s-a bazat pe setul primar de imunogenitate care include participanți fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (înainte de doza de rapel). În cadrul analizei primare, media geometrică (MGT) originală estimată a titrurilor de

anticorpi neutralizanți pentru SARS-CoV-2 și ÎI de 95% corespunzător a fost de 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) și 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) la 28 de zile de la administrarea dozelor de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original). Aceste MGT reprezintă raportul dintre răspunsurile la Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în comparație cu Spikevax (original) împotriva tulpinii ancestrale de SARS CoV-2 (D614G). Media geometrică a ratei (MGR) (ÎI 97,5%) a fost de 1,22 (1,08; 1,37), îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI $97,5\% \geq 0,67$).

Mediile geometrice estimate ale titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron, BA.1 în Ziua 29 au fost de 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) și 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) în grupurile cu doză de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original), iar MGR (ÎI 97,5%) a fost de 1,75 (1,49; 2,04), care a îndeplinit criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a ÎI >1).

Eficacitate clinică la adulți

Studiul clinic de fază 3 efectuat la adulți a fost randomizat, controlat cu placebo și în regim orb pentru observator (NCT04470427) și a exclus persoane imunocompromise sau cărora li s-au administrat imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele sau persoanele cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluse. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax (original) sau la 14 zile după orice doză de Spikevax. Participanților li s-a solicitat să respecte un interval minim de 3 luni după administrarea unei transfuzii de sânge/produse plasmatică sau imunoglobuline anterior includerii în studiu, în vederea administrării fie de placebo sau Spikevax (original).

În total, 30 351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Analiza populațională principală pentru studiul eficacității (denumită Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28 207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (original) (n=14 134), fie placebo (n=14 073) și care au avut status negativ la testarea SARS-CoV-2 la momentul inițial. Populația de studiu PPS a inclus 47,4% femei, 52,6% bărbați, 79,5% persoane de origine caucaziană, 9,7% persoane de origine afro-americană, 4,6% persoane de origine asiatică și 6,2% persoane de altă origine. 19,7% dintre participanți au fost identificați ca fiind de origine hispanică sau latino-americană. Vârsta mediană a subiecților a fost de 53 de ani (interval 18-94). Un interval între administrarea dozelor de -7 zile până la +14 zile pentru imunizarea cu a doua doză (programată pentru ziua 29) a fost permis pentru includerea în PPS.

La 98% din persoanele cărora li s-a administrat vaccinul s-a administrat a doua doză la 25 până la 35 de zile după prima doză (corespunzând la -3 până la +7 zile, în jurul intervalului de 28 de zile).

Cazurile de COVID-19 au fost confirmate prin reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptază (RT PCR) și de o comisie de adjudecare clinică.

Eficacitatea globală a vaccinului și pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Analiza eficacității vaccinului: # cazuri COVID-19 confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – set per-protocol

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax (original)			Placebo			% eficacitatea vaccinului (ÎI 95%)*
	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1000 persoane - ani	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1000 persoane - ani	
Global (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Între 18 și 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)
Între 65 și 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: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazuri începând cu 14 zile de la a doua doză.

*Eficacitatea vaccinului și intervalul de încredere (ÎI) de 95% conform modelului stratificat Cox al riscului proporțional

** ÎI nu este ajustat pentru multiplicitate. Analize statistice ajustate pentru multiplicitate au fost efectuate în cadrul unei analize intermediare, pe baza unui număr mai mic de cazuri COVID-19, neraportate aici.

În rândul tuturor subiecților din PPS, nu s-au raportat cazuri de boală COVID-19 severă în grupul la care s-a administrat vaccinul, comparativ cu 30 de cazuri din 185 (16%) raportate în grupul tratat cu placebo. Dintre 30 de participanți cu forma severă a bolii, 9 au fost spitalizați și 2 au fost internați într-o unitate de terapie intensivă. Majoritatea cazurilor severe rămase au îndeplinit doar criteriul de saturație a oxigenului (SpO₂) pentru boală severă ($\leq 93\%$ măsurată într-o încăpere situată în condiții de atmosferă la nivelul mării).

Eficacitatea Spikevax (original) împotriva COVID-19, indiferent de infectarea anterioară cu SARS-CoV-2 (determinată prin serologie la momentul inițial și testarea probelor de exsudat nazofaringian), începând de la 14 zile de la administrarea Dozei 2 a fost de 93,6% (interval de încredere 95% de 88,6 96,5%).

Mai mult, analizele per subgrupe pentru criteriile principale de evaluare a eficacității au prezentat estimări punctuale similare privind eficacitatea în funcție de sex, origine etnică și pentru participanții cu comorbidități medicale asociate unui risc crescut de boală COVID-19 severă.

Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) de vaccin Spikevax (original) conform schemei de vaccinare primare. Într-o fază în regim -deschis, la 149 dintre participanții respectivi (setul per protocol) s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primare. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 (ÎI 95%: 11,04, 15,29) ori a mediei geometrice (CMGR) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. CMGR a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (95% CI: 1,32, 1,77)

comparativ cu valoarea măsurată în intervalul de 28 de zile după doza 2 (din cadrul schemei de vaccinare primară) până la 28 de zile după doza de rapel.

Imunogenitatea unei doze de rapel după schema de vaccinare primară cu un alt vaccin COVID-19 autorizat la adulți

Siguranța și imunogenitatea unui rapel heterolog cu Spikevax (original) au fost studiate într-un studiu inițiat de investigator, cu 154 participanți. Intervalul de timp minim între schema de vaccinare primară cu un vaccin împotriva COVID-19- pe bază de vector sau pe bază de ARN și injecția de rapel cu Spikevax (original) a fost de 12 săptămâni (interval: 12 săptămâni până la 20,9 săptămâni). Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 1, înainte de administrare și în Ziua 15 și Ziua 29 după doza de rapel. A fost demonstrat un răspuns la rapel indiferent de schema de vaccinare primară.

Sunt disponibile doar date referitoare la imunogenitatea pe termen scurt, nu se cunosc în prezent protecția pe termen lung și memoria imunologică.

Siguranța și imunogenitatea a șapte vaccinuri împotriva COVID-19 administrate ca a treia doză (rapel) în Regatul Unit

COV-BOOST este un studiu multicentric, randomizat, de fază 2, inițiat de investigator, de evaluare a vaccinării cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, cu un subgrup de investigare a imunologiei detaliate. Participanții au fost adulți cu vârsta de 30 de ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (au fost permise comorbiditățile ușoare sau moderate, bine ținute sub control), cărora li se administraseră două doze, fie de vaccin Pfizer-BioNTech, fie de vaccin Oxford-AstraZeneca (prima doză în decembrie 2020, ianuarie 2021 sau februarie 2021) și trecuseră cel puțin 84 zile după a doua doză, până la momentul înrolării. Spikevax (original) a determinat creșterea răspunsurilor imune și de neutralizare și a fost bine tolerat, indiferent de schema de vaccinare primară. Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 28 după doza de rapel.

Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), înainte de rapel și după rapel, la adulți

Rezultatele testului de neutralizare cu pseudovirus (TNVPs) împotriva variantei B.1.617.2 (Delta) cu determinare înainte de rapel și în Ziua 29 după rapel a demonstrat că administrarea unei doze de rapel de Spikevax (original) (0,25 ml, 50 micrograme) la adulți a indus o creștere de 17 -ori a anticorpilor neutralizanți împotriva variantei Delta, în comparație cu valorile anterioare rapelului (CMGR = 17,28; ÎI 95%: 14,38, 20,77; n=295).

Eficacitate clinică la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Studiul clinic aflat în curs de desfășurare la adolescenți este un studiu de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax (original) la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Un total de 3 732 participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo constând în ser fiziologic, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (original) (n=2 139), fie de placebo (n=1 042) și care au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul per protocol, la momentul inițial. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau al afecțiunilor medicale preexistente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei la care s-a administrat placebo.

Boala COVID-19 a fost definită ca boală COVID-19 simptomatică, fiind necesare un test RT-PCR cu rezultat pozitiv și cel puțin 2 simptome sistemice sau un simptom respirator. Studiile au fost inițiate din a 14 -a zi după administrarea celei de-a doua doze.

În grupul cu administrare de Spikevax (original) nu au existat persoane cu boală COVID-19 simptomatică (zero cazuri), iar în grupul cu administrare de placebo au existat 4 persoane cu boală COVID-19 simptomatică.

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după schema de vaccinare primară cu Spikevax

O analiză a non-inferiorității, care evaluează generarea anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și răspunsul pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată în subseturile Per-Protocol pentru imunogenitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (n=340) în studiul clinic efectuat la adolescenți și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani (n=296) în studiul efectuat la adulți. Subiecții nu au avut dovadă imunologică sau virologică a existenței infectării cu SARS-CoV-2 înainte de începerea studiului. Media geometrică a ratei (MGR) de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,08 (ÎI 95% : 0,94, 1,24). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1,8, 2,4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru MGR > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu a fost de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel- (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul pentru adulți. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 50 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune ale dozei post-rapel (media geometrică a concentrației AcN [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 5 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 257 de participanți la doza de rapel la acest studiu și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri (vârsta de la ≥ 18 până la ≤ 25 de ani) care au efectuat anterior o schemă de vaccinare primară cu două doze de Spikevax la 1 lună distanță. Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat semne serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

MGR pentru MGC în Ziua 29 de administrare a dozei de rapel la adolescenți comparativ cu MGR pentru adulții tineri: în Ziua 57, MGR a fost de 5,1 (ÎI 95%: 4,5, 5,8), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% >0,667 (1/1,5); estimare punctuală $\geq 0,8$); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: -0,8, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP >-10%).

La 257 de participanți, MGC a AcN înainte de administrarea rapelului (doza de rapel-Ziua 1) a fost de 400,4 (ÎI 95%: 370,0, 433,4); în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 7172,0 (ÎI 95%: 6610,4 7781,4). După administrarea rapelului, MGC din Ziua 29 după doza de rapel a crescut de aproximativ 18 ori față de MGC dinainte de administrarea rapelului, demonstrând potența dozei de rapel pentru adolescenți. RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 98,6 100,0).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea vaccinului din studiul pentru adulți.

Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Studiul pediatric este un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, în curs de desfășurare, de evaluare a siguranței, reactogenității și eficacității Spikevax la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Participanții cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluși din studiu. Au fost randomizați în total 4 011 participanți, în raport de 3:1, pentru a li se administra 2 doze de Spikevax sau placebo reprezentat de ser fiziologic, la interval de 1 lună.

S-a efectuat o analiză secundară de eficacitate, care a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate cumulate până la data limită de colectare a datelor, 10 noiembrie 2021, la 3 497 participanți cărora li s-au administrat două doze (0,25 ml, la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=2 644), fie de placebo (n=853) și care aveau un status SARS-CoV-2 negativ la momentul inițial în setul per protocol. Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo nu au existat diferențe notabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice.

COVID-19 a fost definit drept COVID-19 simptomatic, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile începând la 14 zile după administrarea celei de a doua doze.

Au existat trei cazuri de COVID-19 (0,1%) în grupul cu administrarea de Spikevax și patru cazuri de COVID-19 (0,5%) în grupul cu administrare de placebo.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

S-a efectuat o analiză care a evaluat titrurile de neutralizare 50% a SARS-CoV-2 și ratele de răspuns pozitiv la 28 zile după doza 2, la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (n=319) în studiul pediatric și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani (n=295) în studiul la adulți. Subiecții nu prezentau dovezi imunologice sau virologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. MGR al titrurilor de anticorpi neutralizanți la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în comparație cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, a fost 1 239 (Î 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de răspuns pozitiv a fost de 0,1% (Î 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a Î 95% pentru MGR > 0,67 și limita inferioară a Î 95% a diferenței ratelor de răspuns pozitiv > -10%).

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu este de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel- (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul respectiv, în care a fost demonstrată o eficacitate de 93%. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 25 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune ale dozei post-rapel (media geometrică a concentrației de anticorpi neutralizanți [AcN] [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta între 6 ani și 11 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 6 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 95 de participanți la doza de rapel în rândul persoanelor cu vârsta între 6 și 11 ani și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri cărora li s-au administrat două doze de Spikevax (la 1 lună distanță). Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat semne serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

La cei 95 de participanți, la doza de rapel-Ziua 29, MGC a fost de 5847,5 (Î 95%: 4999,6 6839,1). RRP a fost de 100 (Î 95%: 95,9 100,0). Au fost studiate titrurile serice de AcN pentru copiii cu vârsta

între 6 și 11 ani din subsetul per protocol pentru imunogenitate cu status negativ al SARS-CoV-2 înainte de rapel și comparația cu cele pentru adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani). MGR pentru MGC în Ziua 29 după administrarea dozei de rapel la adolescenți în comparație cu MGC pentru adulții tineri din Ziua 57 a fost de 4,2 (Î 95% [3,5, 5,0]), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a Î 95% > 0,667); diferența RRP a fost de 0,7% (Î 95%: -3,5, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a Î de 95% al diferenței RRP >-10%).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea dozei de rapel a vaccinului. Răspunsul rapid al celulelor cu memorie, evident în decurs de 4 săptămâni de la administrarea dozei de rapel, este o dovadă a pregătirii robuste induse de schema de administrare primară a Spikevax.

Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Probele serice ale subsetului de imunogenitate per protocol (n=134) din studiul pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNVPs asupra variantei B.1.617.2 (Delta).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, CMGR de la momentul inițial până în Z57 a fost de 81,77 (Î 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNVPs). Mai mult, 99,3% dintre copii au îndeplinit definiția pentru răspuns pozitiv.

Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Este în curs de desfășurare un studiu de fază 2/3 pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani. Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni.

O analiză descriptivă a eficacității care evaluează cazurile confirmate de COVID-19 acumulate până la data limită de colectare a datelor de 21 februarie 2022 a fost efectuată la 5 476 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-au administrat două doze (la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=4 105), fie de placebo (n=1 371) și care au avut status negativ al SARS-CoV-2 la intrarea în studiu (denumit „setul per protocol pentru eficacitate”). Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo, nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește datele demografice.

Durata mediană a urmăririi eficacității după doza 2 a fost de 71 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și de 68 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

Eficacitatea vaccinului în acest studiu a fost observată în perioada în care varianta B.1.1.529 (Omicron) a fost varianta predominantă în circulație.

Eficacitatea vaccinului (EV) în partea 2 a setului per protocol pentru eficacitatea în cazurile de COVID-19 la 14 zile sau mai mult după doza 2, folosind „definiția cazului de COVID-19 P301” (adică definiția folosită în studiul pivot privind eficacitatea la adulți) a fost de 36,8% (Î 95%: 12,5, 54,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 50,6% (Î 95%: 21,4, 68,6) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani, compararea răspunsurilor AcN din ziua 57 din acest subset de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,014 (Î 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a Î 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Creșterea mediei geometrice a ratei (CMGR) față de intrarea în studiu până în ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (Î 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de 0,4% (Î 95%: 2,7%,

1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎÎ 95% a diferenței RRP > -10%).

Pentru sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni, compararea răspunsurilor AcN din ziua 57 din acest subset de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,280 (ÎÎ 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎÎ 95% pentru $MGR \geq 0,67$; estimare punctuală $\geq 0,8$). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (ÎÎ 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎÎ 95% a diferenței între ratele de răspuns pozitiv > -10%).

În consecință, criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite pentru ambele grupe de vârstă, permițând să se deducă eficacitatea a 25 micrograme atât la copiii cu vârsta de la 2 la 5 ani, cât și la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni (Tabelele 4 și 5).

Tabelul 4. Rezumatul privind media geometrică a concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate

		Între 6 luni și 23 de luni n=230	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 6 luni și 23 de luni / Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Mom ent	MGC (ÎÎ 95%)*	MGC (ÎÎ 95%)*	Raport MGC (ÎÎ 95%) ^a	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) ^b
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 ^c	La 28 zile după doza 2	1 780,7 (1 606,4, 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1, 1 524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	D
		Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) ^d	Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) ^d	Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) ^e	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în ziua 57

* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

^a Nivelurile de anticorpi transformate logaritmice sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

^b Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

^c Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

^d Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specifice concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare

de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

^e Diferența între ratele de răspuns pozitiv ÎI 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

Tabelul 5. Rezumatul privind media geometrică a concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate

		Între 2 ani și 5 ani n=264	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 2 ani și 5 ani/ Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎI 95%)*	MGC (ÎI 95%)*	Raport MGC(ÎI 95 %) ^a	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) ^b
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 ^c	La 28 zile după doza 2	1 410,0 (1 273,8, 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5, 1 532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	D
		Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)^d	Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)^d	Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎI 95%)^e	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în ziua 57

* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

^a Nivelurile de anticorpi transformate logaritmic sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎI 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

^b Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

^c Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

^d Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specific concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

^e Diferența între ratele de răspuns pozitiv ÎI 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

Vârșnici

Spikevax (original) a fost evaluat la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste, incluzând 3 768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax (original) a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici (≥65 ani) și al subiecților adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spikevax (original) la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitatea generală

Studii privind toxicitatea generală au fost realizate la șobolani (cu administrarea intramusculară a până la 4 doze mai mari decât doza recomandată la om, la interval de 2 săptămâni). În cadrul testelor de laborator s-au observat edem și eritem temporar și reversibil la locul injectării și modificări temporare și reversibile (inclusiv creșteri ale numărului de eozinofile, ale timpului de tromboplastină parțial activată și ale concentrației de fibrinogen). Rezultatele sugerează o toxicitate potențială redusă la om.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* au fost realizate cu ajutorul componentelor lipidice noi SM-102 ale vaccinului. Rezultatele sugerează o genotoxicitate potențială redusă la om. Nu s-au realizat studii privind carcinogenitatea.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, o doză de 0,2 ml de vaccin ce conține aceeași cantitate de ARNm (100 micrograme) și alte componente incluse într-o singură doză recomandată la om de Spikevax (original) s-a administrat femelelor de șobolan, pe cale intramusculară, în patru momente: la 28 și 14 zile anterior împerecherii și în zilele 1 și 13 de gestație. Răspunsuri cu privire la anticorpii SARS-CoV-2 s-au observat la femele începând din perioada anterioară împerecherii și până la sfârșitul studiului, în ziua de lactație 21, precum și la fete și pui. În cadrul studiului nu s-au raportat efecte adverse generate de vaccin asupra fertilității feminine, dezvoltării fetei și dezvoltării post-natale. Nu există date disponibile privind transferul placentar sau excreția în lapte a vaccinului Spikevax (original).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

SM-102 (heptadecan-9-il 8-((2-hidroxi)etil)[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoat)

Colesterol

1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolipid (DSPC)

1,2-dimiristol-rac-glicerol-3-metoxipoliolen-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamol

Clorhidrat de trometamol

Acid acetic

Acetat de sodiu trihidrat

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluat.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon multidoză nedeschis (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50° și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flaconul de vaccin nedeschis poate fi păstrat la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejat de lumină, timp de maximum 30 de zile (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele de vaccin nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejat de lumină, **flaconul nedeschis să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flaconul de vaccin nedeschis poate fi păstrat la temperaturi între 8° și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

Flacon multidoză puncționat cu acul [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă]

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2° și 25 °C, după prima puncționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau respectiv 14 zile la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8° și 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului.

Flacon monodoză nedeschis (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flacoanele monodoză pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, flacoanele monodoză pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele monodoză nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejat de lumină, **flaconul monodoză să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flacoanele monodoză pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, seringile preumplute pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, seringile preumplute pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru seringile preumplute nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejată de lumină, **seringa preumplută să fie utilizată în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50° și -15 °C.

A se păstra flaconul în cutia secundară, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului multidoză, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor multidoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50° și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane decongelate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C până la utilizare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se păstra flaconul monodoză în cutia secundară, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor monodoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane monodoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, flacoanele monodoză nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se păstra seringa preumplută în cutia secundară, pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Transportul seringilor preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul uneia sau mai multor seringi preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, seringile preumplute nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Flacon multidoză cu 2,5 ml sau 5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 din sticlă sau polimer olefină ciclică cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului:

10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Flacon monodoză 0,5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 din sticlă), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane monodoză. Fiecare flacon conține 0,5 ml

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută (polimer ciclic de olefină) cu 0,5 ml dispersie cu dop de piston (cauciuc bromobutilic acoperit) și un capac (cauciuc bromobutilic, fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente care conțin 2 seringi preumplute în fiecare blister.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie preparat și administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit, cu ajutorul tehnicilor aseptice, pentru asigurarea sterilității dispersiei injectabile.

Flacoanele și seringile preumplute sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere.

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Punționați dopul, de preferat, de fiecare dată, în alt loc.

Fiecare flacon multidoză conține un surplus, pentru a asigura extragerea a 5 sau 10 doze a câte 0,5 ml sau a 10 sau 20 de doze de 0,25 ml, în funcție de dimensiunea flaconului.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 6). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

Tabelul 6. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2° – 8 °C	2 ore și 30 de minute†	15°C – 25°C	1 oră

Instrucțiuni după decongelare

Flacon nepunționat

Durate maxime


30 de zile
Frigider
în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni
2°C până la 8°C

24 ore
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei
8°C până la 25°C

SAU

14 de zile
Frigider
în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni
2°C până la 8°C

24 ore
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei
8°C până la 25°C




După ce a fost extrasă prima doză

Durată maximă

19 ore
Frigider sau temperatura camerei

Flaconul trebuie păstrat la temperaturi între 2°C și 25°C. Înregistrați data și ora eliminării pe eticheta flaconului.
Eliminați flaconul punționat după 19 ore.



Extrageți fiecare doză de vaccin din flacon utilizând un ac și o seringă sterile noi pentru fiecare injecție pentru prevenirea transmiterii de agenți infecțioși de la o persoană la alta.
Doza din seringă trebuie utilizată imediat.

După ce flaconul a fost punționat pentru a extrage prima doză, vaccinul trebuie utilizat imediat și flaconul trebuie eliminat după 19 ore.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Nu recongețați NICIODATĂ vaccinul decongelat

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere.

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongelați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 10 flacoane, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 7). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

Tabelul 7. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie înainte de utilizare

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră, 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Administrare

Rotiți ușor flaconul după decongelare și înainte de fiecare extragere.
Vaccinul este gata de utilizare odată ce este decongelat. A nu se agita și a nu se dilua.

Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:

A confirma că lichidul este de culoare albă până la aproape albă atât în flacon, cât și în seringă

Se verifică volumul din seringă

Vaccinul poate să conțină particule albe sau transparente legate de produs.

Dacă doza este incorectă sau sunt prezente modificări de culoare sau alte particule materiale, nu administrați vaccinul.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare. Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

Decongețați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 8). Când seringă este decongelată în frigider, lăsați-o la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

Tabelul 8. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton înainte de utilizare

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Dacă numele produsului este Spikevax 50 micrograme sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Scoateți capacul de pe seringă preumplută, răsucindu-l în sens antiorar.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă.
- Deschideți acul când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1507/004
EU/1/20/1507/005
EU/1/20/1507/007
EU/1/20/1507/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

12/2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.