

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

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje	večodmerna 2,5-ml viala (modra odstranljiva zaporka)	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
	večodmerna 5-ml viala (modra odstranljiva zaporka)	10 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 20 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrograma elasomerana in 12,5 mikrograma imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala (modra odstranljiva zaporka)	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).

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

Imelasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, pri osebah, starih 6 let in več, ki so predhodno prejele vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let in starejši

Odmerk cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml in se daje intramuskularno.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Odmerk cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml in se daje intramuskularno.

Med dajanjem cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in zadnjim predhodnim odmerkom cepiva proti COVID-19 mora miniti vsaj 3 mesece.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indicirano samo za osebe, ki so predhodno prejele vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

Za podrobnosti o primarni seriji cepljenja za osebe, stare 6 let in več, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pri otrocih, mlajših od 6 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri osebah, starih 65 let ali več, ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

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

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri osebah, ki so prejele cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so poročali o anafilaksiji. Vedno morata biti takoj na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor v primeru pojava anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

Priporočamo pozorno spremljanje vsaj 15 minut po cepljenju. Osebe, ki so doživele anafilaksijo po prejemu predhodnega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), se ne sme dati nadaljnjih odmerkov cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Miokarditis in perikarditis

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

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

Razpoložljivi podatki kažejo, da v večini primerov pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego in prišlo je do primerov s smrtnim izidom.

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

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

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z injekcijsko iglo pride do reakcij, povezanih s tesnobo, kamor spadajo tudi vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventiliranje ali s stresom povezane reakcije. Pomembno je, da se uporabljajo previdnostni ukrepi, ki preprečijo poškodbe v primeru omedlevanja.

Sočasna bolezen

Cepljenje oseb s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutno okužbo je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru blažje okužbe in/ali blago zvišane temperature.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

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

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

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

Imunokompromitirane osebe

Učinkovitost cepiva ni bila ocenjena pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, in je lahko pri imunokompromitiranih posameznikih manjša.

Priporočilo za razmislek o dajanju tretjega odmerka hudo imunokompromitiranim posameznikom (glejte poglavje 4.2) temelji na omejenih seroloških dokazih pri bolnikih, ki so imunokompromitirani po presaditvi solidnega organa.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo omogoča cepivo, je neznano, saj ga še vedno določajo v okviru kliničnih študij, ki trenutno potekajo.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno dajanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 z drugimi cepivi ni bilo proučeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med nosečnostjo še niso na voljo.

Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Ker so razlike med cepivoma omejene na zaporedje proteina bodice in ni klinično pomembnih razlik v reaktogenosti, se cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar se učinkov na dojene novorojenčke/otroke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otrocih. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30 351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 15 185) ali placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22 831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 let do 64 let, 7520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

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

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

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

Mladostniki, stari od 12 let do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze v več delih, ki še poteka v ZDA. Prvi del študije je vključeval 3726 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2486) ali placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo.

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

Ta študija je prešla v odprto študijo 2./3. faze, v kateri je 1346 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 5 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza študije za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4016 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 3012) ali placebo (n = 1004). V 2. delu ni sodeloval noben udeleženec iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

Najpogostejši neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, po primarni seriji cepljenja (v 2. delu), so bili bolečina na mestu injiciranja (98,4 %), utrujenost (73,1 %), glavobol (62,1 %), mialgija (35,3 %), mrzlica (34,6 %), navzea/bruhanje (29,3 %), otekanje/občutljivost pazduhe (27,0 %), zvišana telesna temperatura (25,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,3 %) in artralgija (21,3 %).

Protokol študije je bil spremenjen tako, da je obsegal odprto fazo s poživitvenim odmerkom, ki je vključevala 1294 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 6 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let

V ZDA in Kanadi izvajajo randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalce slepo študijo 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ta študija je vključevala 10 390 udeležencev, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 7798) ali placebo (n = 2592).

Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev. Ta pediatrična študija je vključevala 6388 udeležencev, starih od 6 mesecev do 5 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

(n = 4791) ali placebo (n = 1597). Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

V tej klinični študiji so bili neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, po primarni seriji cepljenja razdražljivost/jok (81,5 %), bolečina na mestu injiciranja (56,2 %), zaspanost (51,1 %), izguba apetita (45,7 %), zvišana telesna temperatura (21,8 %), oteklina na mestu injiciranja (18,4 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (12,2 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 24 mesecev do 36 mesecev, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (76,8 %), razdražljivost/jok (71,0 %), zaspanost (49,7 %), izguba apetita (42,4 %), zvišana telesna temperatura (26,1 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %), oteklina na mestu injiciranja (15,7 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (11,5 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 37 mesecev do 5 let, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (83,8 %), utrujenost (61,9 %), glavobol (22,9 %), mialgija (22,1 %), zvišana telesna temperatura (20,9 %), mrzlica (16,8 %), navzea/bruhanje (15,2 %), otekanje/občutljivost pazduhe (14,3 %), artralgija (12,8 %), eritem na mestu injiciranja (9,5 %) in oteklina na mestu injiciranja (8,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v več kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom:

- 30 351 odraslih, starih ≥ 18 let,
- 3726 mladostnikov, starih od 12 let do 17 let,
- 4002 otroka, stara od 6 let do 11 let,
- 6388 otrok, starih od 6 mesecev do 5 let,
- in izkušnje po prihodu cepiva na trg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so razvrščeni glede na naslednjo navedbo pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

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

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (preglednica 2).

Preglednica 2: Neželjeni učinki iz kliničnih študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in iz izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in osebah, starih 6 mesecev ali več

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželjeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaksija preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit†
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost/jok†
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol zaspanost†
	občasni	omotica
	redki	akutna periferna ohromelost obraza‡ hipestezija parestezija
Srčne bolezni	zelo redki	miokarditis perikarditis
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea/bruhanje
	pogosti	driska
	občasni	bolečine v trebuhu§
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija¶
	neznana pogostnost	multiformni eritem fizikalna urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija artralgija
Motnje reprodukcije in dojk	neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev#
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja utrujenost mrzlica zvišana telesna temperatura otekanje na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja
	pogosti	urtikarija na mestu injiciranja izpuščaj na mestu injiciranja zaprta reakcija na mestu injiciranja ♠
	občasni	srbečica na mestu injiciranja
	redki	otekanje obraza♥

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	obsežna oteklina cepljene okončine

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

†Opazeno pri pediatrični populaciji (starost od 6 mesecev do 5 let).

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

§Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 6 let do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in 0 % v skupini s placebom.

¶Urtikarijo so opazili tako z akutnim nastopom (v nekaj dneh po cepljenju) kot z zapoznelim nastopom (do približno dva tedna po cepljenju).

#Večina primerov se ni zdela resna in bili so začasni.

◆Mediani čas do pojava je bil 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediano trajanje je bilo 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

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

Reakcije po cepljenju in varnostni profil pri 343 udeležencih, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in ki so bili na začetku raziskave seropozitivni na SARS-CoV-2, so bili primerljivi z reakcijami po cepljenju in varnostnim profilom pri udeležencih, ki so bili ob izhodišču seronegativni na SARS-CoV-2.

Odrasli (poživitveni odmerki)

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

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je imelo profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek. Pogostnost neželenih učinkov po imunizaciji s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bila prav tako podobna ali manjša glede na prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) in glede na drugi odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v primarni seriji cepljenja (100 mikrogramov). Varnostni profil cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (mediana doba spremljanja 113 dni) je bil podoben varnostnemu profilu cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (mediana doba spremljanja 127 dni).

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

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

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili presežno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95-% IZ: 1,299; 1,333) dodatnih primerov miokarditisa pri 12-letnih do 29-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je bilo v 28 dneh po drugem odmerku 1,88 (95-% IZ: 0,956; 2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16-letnih do 24-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti COVID-19, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

Cepivi Spikevax (elasomeran) in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) vsebujeta mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNK kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, ki je modificiran z 2 substitucijama prolina v domeni heptadne ponovitve 1 (S-2P), s čimer se protein bodice stabilizira v prefuzijski konformaciji. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavke, ki ga drenirajo, privzamejo lipidni nanodelec in tako vnesejo zaporedje mRNK v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNK ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom ter se ne podvaja. Izraža se prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi. Izraženi, na membrano vezani protein bodice virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuj antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Del G študije P205 je ocenil varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, danega kot drugi poživitveni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo cepljenja in poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) vsaj 3 mesece pred vključitvijo. V delu F študije P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) kot drugi poživitveni odmerek, skupina dela F pa služi kot primerjalna skupina znotraj študije, ki ni sočasna, za skupino dela G za primerjavo med dvema poživitvenima cepivoma, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ko ju dajemo kot drugi poživitveni odmerek.

V tej študiji je analiza primarne imunogenosti temeljila na naboru primarne imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred poživitvenim odmerkom). V primarni analizi sta bila prvotna geometrična sredina titra (GMT - geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 in ustrezni 95-% IZ 6422,3 (5990,1; 6885,7) oziroma 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dni po poživitvenih odmerkih cepiv Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Te GMT predstavljajo razmerje med odzivom cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) proti ancestralnemu sevu SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5-% IZ) je bilo 1,22 (1,08; 1,37), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo neinferiornosti (spodnja meja 97,5-% IZ $\geq 0,67$).

Ocenjena GMT nevtralizirajočih protiteles proti omikronu BA.1 na 29. dan je bila 2479,9 (2264,5; 2715,8) oziroma 1421,2 (1283,0; 1574,4) v skupini s poživitvenim odmerkom s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (97,5-% IZ) pa je bila 1,75 (1,49; 2,04), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ > 1).

Trimesečna obstojnost protiteles poživitvenega cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 proti COVID-19

Udeleženci v študiji P205 del G so bili zaporedno vključeni v prejemanje 50 mikrogramov cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 376) ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) kot drugega poživitvenega odmerka. Pri udeležencih brez incidence SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izzvalo titre protiteles (opazovano GMT), ki nevtralizirajo Omicron-BA.1, ki so bili pomembno višji (964,4 [834,4; 1114,7]) kot pri cepivu Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (624,2 [533,1; 730,9]) in podobni med poživitvenimi odmerki proti predhodnem SARS-CoV-2 po treh mesecih.

Klinična učinkovitost pri odraslih

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

Skupno 30 351 udeležencev so mediani čas 92 dni (razpon: 1–122) spremljali glede razvoja bolezni COVID-19.

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28 207 udeležencev, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 14 134) ali placebo (n = 14 073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen. Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % Afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starost udeležencev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. 98 % oseb je prejelo drugi odmerek od 25 dni do 35 dni po 1. odmerku (kar ustreza od -3 do +7 dni okrog intervala 28 dni).

Primere COVID-19 so potrdili z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT PCR – Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presojo. Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v preglednici 3.

Preglednica 3: Analiza učinkovitosti cepiva: potrjen COVID-19# ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – PPS

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo)			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-% IZ)*
	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	
Skupaj (≥ 18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 do < 75	2953	4	5586	2864	22	31 744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41 968	100 % (NE, 100)

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

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

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

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

Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri preprečevanju COVID-19, ne glede na predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 (kar se določi s pomočjo serologije ob izhodišču in s

testiranjem vzorca brisa nosnega dela žrela), od 14. dne po 2. odmerku je znašala 93,6 % (95-% IZ: 88,6; 96,5).

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

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) kot primarno serijo cepljenja. V odprti fazi je 149 udeležencev od teh udeležencev (nabor po protokolu) prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka v primarni seriji cepljenja. Pokazalo se je, da en poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) povzroči geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR - geometric mean fold rise) nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z nevtralizirajočimi protitelesi pred poživitvenim odmerkom za 12,99 (95-% IZ: 11,04; 15,29). GMFR nevtralizirajočih protiteles ob primerjavi vrednosti 28 dni po drugem odmerku (primarna serija cepljenja) z 28 dnevi po poživitvenem odmerku je bil 1,53 (95-% IZ: 1,32; 1,77).

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarni seriji cepljenja z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih

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

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

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

COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom na pobudo raziskovalca s podskupino za raziskovanje podrobne imunologije. Udeleženci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi minilo vsaj 84 dni od drugega odmerka. Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga udeleženci dobro prenašali ne glede na primarno serijo cepljenja. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po poživitvenem odmerku.

Nevtralizirajoča protitelesa pred poživitvenim odmerkom in po njem proti različici B.1.617.2 (delta) pri odraslih

Rezultati testa nevtralizacije psevdovirusa (PsVNA – pseudovirus neutralisation assay) proti različici B.1.617.2 (delta), določeni pred poživitvenim odmerkom in na 29. dan po njem, so pokazali, da je dajanje poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (0,25 ml, 50 mikrogramov) pri odraslih povzročilo 17-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles proti

različici delta v primerjavi z ravnmi pred poživitvenim odmerkom (GMFR = 17,28; 95-% IZ: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, ki še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placeba v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti je bila izvedena pri 3181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2139) bodisi placeba (n = 1042) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

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

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa so bili 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po primarni seriji cepljenja s cepivom Spikevax

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

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 12 let do 17 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v študiji z odraslimi. O učinkovitosti 50-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC – geometric mean concentration] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR – seroresponse rate]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 12 let do 17 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 5 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 257 udeležencev s poživitvenim odmerkom v tej študiji in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih (starih ≥ 18 let do ≤ 25 let), ki so predhodno opravili primarno serijo cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Spikevax v razmiku

1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

GMR poživitvenega odmerka pri mladostnikih za GMC 29. dne v primerjavi z mladimi odraslimi: GMR 57. dne je bil 5,1 (95-% IZ: 4,5; 5,8), kar ustreza merilom neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667 (1/1,5); točkovna ocena $\geq 0,8$); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -0,8; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Pri 257 udeležencih je bila GMC nAb pred poživitvenim (poživitveni odmerek - 1. dan) 400,4 (95-% IZ: 370,0; 433,4); na 29. dan po poživitvenem odmerku je bila GMC 7172,0 (95-% IZ: 6610,4; 7781,4). GMC po poživitvenem odmerku se je na 29. dan po poživitvenem odmerku povečala približno za 18-krat glede na GMC pred poživitvenim odmerkom, kar dokazuje moč poživitvenega odmerka pri mladostnikih. SRR je bila 100 (95-% IZ: 98,6; 100,0).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča, da o učinkovitosti cepiva sklepamo iz študije pri odraslih.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. Skupno je bilo 4011 udeležencev randomiziranih v razmerju 3 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3497 udeležencih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2644) bodisi placebo (n = 853) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

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

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

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Analiza, v kateri so ocenjevali 50-odstotne nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena v podskupini otrok, starih od 6 let do 11 let (n = 319), v pediatrični študiji in pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 295) v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja

(57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v tisti študiji, kjer je bila dokazana 93-% učinkovitost. O učinkovitosti 25-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 6 let do 11 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 6 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 95 udeležencev s poživitvenim odmerkom pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

Pri 95 udeležencih je bila GMC na 29. dan po poživitvenem odmerku 5847,5 (95-% IZ: 4999,6; 6839,1). SRR je bila 100 (95-% IZ: 95,9; 100,0). Preučevali so serumske ravni nAb pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v podskupini za imunogenost po protokolu z negativnim statusom SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom in primerjavo s tistimi pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let). GMR poživitvenega odmerka za GMC 29. dne v primerjavi z GMC 57. dne pri mladih odraslih je bilo 4,2 (95-% IZ: 3,5; 5,0), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -3,5; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča sklepanje o učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva. Hiter odziv s priklicem, viden v 4 tednih po poživitvenem odmerku, je dokaz dobre pripravljenosti imunskega sistema, ki jo povzroči primarna serija cepljenja s cepivom Spikevax.

Nevtralizirajoča protitelesa proti različici B.1.617.2 (delta) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let
Vzorci seruma iz podskupine za oceno imunogenosti po protokolu (n = 134) iz pediatrične študije, ki je v teku, pridobljeni ob izhodišču in na 57. dan, so bili testirani v PsVNA na podlagi različice B.1.617.2 (delta).

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

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Opravljen je študija 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri zdravih otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let. Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev.

Opisna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 21. februarja 2021, je bila izvedena pri 5476 udeležencih, ki so bili stari od 6 mesecev do 5 let in so prejeli dva odmerka (v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (n = 4105) bodisi placebo (n = 1371) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 (t.i. nabor po protokolu za učinkovitost). Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

Mediana dolžina spremljanja učinkovitosti po 2. odmerku je bila 71 dni za udeležence, stare od 2 leti do 5 let, in 68 dni za udeležence, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Učinkovitost cepiva v tej študiji so opazovali v obdobju, ko je bila različica B.1.1.529 (omikron) prevladujoča različica v obtoku.

Učinkovitost cepiva v 2. delu nabora po protokolu za učinkovitost, kar zadeva primere COVID-19 14 dni ali več po 2. odmerku, z uporabo »definicije primera COVID-19 P301« (tj. definicije, uporabljene v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih) je bila 46,4 % (95 % IZ: 19,8; 63,8) za otroke, stare od 2 leti do 5 let, in 31,5 % (95-% IZ: -27,7; 62,0) za otroke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 264; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,014 (95-% IZ: 0,881; 1,167), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR) od izhodišča do 57. dne za te otroke je bil 183,3 (95-% IZ: 164,03; 204,91). Razlika v stopnjah serološkega odziva (SRR) med otroki in mladimi odraslimi je bila -0,4 % (95-% IZ: -2,7 %; 1,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike SRR > -10 %).

Za dojenčke in malčke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 230; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,280 (95-% IZ: 1,115; 1,470), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Razlika v stopnjah SRR med dojenčki/malčki in mladimi odraslimi je bila 0,7 % (95 % IZ: -1,0 %; 2,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %).

V skladu s tem so bila vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti izpolnjena za obe starostni skupini, kar je omogočilo sklepanje o učinkovitosti 25 mikrogramov tako pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, kot pri dojenčkih in malčkih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev (preglednici 4 in 5).

Preglednica 4. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 6 mesecev do 23 mesecev n = 230	od 18 let do 25 let n = 291	od 6 mesecev do 23 mesecev/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtalizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ - lower limit of quantification), se nadomestijo z $0,5 \times LLOQ$. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ - upper limit of quantification), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom.

Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

- ^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo > 0,8, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.
- ^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikroneutralizacije SARS-CoV-2.
- ^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times$ LLOQ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.
- ^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Preglednica 5. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 2 leti do 5 let, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 2 leti do 5 let n = 264	od 18 let do 25 let n = 291	od 2 leti do 5 let/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odm erku	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega a odziva % (95-% IZ) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z $0,5 \times$ LLOQ. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo > 0,8, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikroneutralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times$ LLOQ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Starejši

Cepljenje s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili pri osebah, starih 6 mesecev in več, vključno s 3768 udeleženci, stari 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih udeležencih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino }oktanoat)
holesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolijev klorid
ocetna kislina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko neodprto vialo s cepivom največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte vialo cepiva, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi neodprta viala, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$** in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodene večodmerne vialo (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 19 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni oziroma 14 dni pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in vključno s 24 urami pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj. Če se cepivo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Neodprta enoodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko enoodmerne vialo največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo. V tem obdobju lahko enoodmerne vialo do 12 ur prevažate pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte enoodmerne vialo, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi enoodmerna**

viala, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Enoodmerne vialo lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko napolnjene injekcijske brizge največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za napolnjene injekcijske brizge, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod pogojem, da se po odtalitvi napolnjena injekcijska brizga, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C** in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja večodmerne vialo po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih večodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od -50 °C do -15 °C ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih vial v tekočem stanju do 12 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ko se vialo odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, se vialo ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C).

Enoodmerno vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se enoodmerne vialo odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enoodmernih vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$
Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se napolnjene injekcijske brizge odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se napolnjenih injekcijskih brizg ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo)

2,5 ml ali 5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja:
10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.
10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

0,5 ml disperzije v enoodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja: 10 enoodmernih vial. Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml disperzije v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom (prevlečena bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (bromobutilna guma, brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Cepivo mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec, z uporabo aseptičnih tehnik, da se tako zagotovi sterilnost disperzije.

Viale in napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne viale)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

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

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

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

Vsaka večodmerna viala vsebuje dodatno količino, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 5 ali 10 odmerkov po 0,5 ml, oziroma 10 ali 20 odmerkov po 0,25 ml, odvisno od velikosti viale.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 6). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 6. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	$2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 uri 30 minut	$15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik
Znakraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14
dni

Hladilnik
Znakraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.

Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz viala z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

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

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

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne viala)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

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

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 7).

Preglednica 7. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so viala odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Večodmerne viale

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo je pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

- Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi
- Preverite volumen injekcijske brizge

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

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



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 8). Kadar napolnjeno injekcijsko brizgo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 8. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45 minut
škatla	2-8	155	15-25	140 minut

Prepričajte se, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Odstranite pokrovček konice z brizge tako, da ga odvijete v nasprotni smeri urnega kazalca.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 3. oktober 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09/2023

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