

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie
 Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie
 Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
 COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

| Sterkte | Verpakking | Dosis (doses) | Samenstelling per dosis |
|--|---|---|---|
| Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie | Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop) | 5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml | Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram |
| | Injectieflacon van 5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop) | 10 doses van 0,5 ml of 20 doses van 0,25 ml | imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed). Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeraan en 12,5 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed). |
| Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie | Injectieflacon van 0,5 ml met enkele dosis (blauwe flip-offdop) | 1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik | Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed). |
| Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit | Voorgevulde spuit | 1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik | imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed). |

Elasomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

Imelasomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron BA.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 jaar en ouder, die eerder ten minste een primaire vaccinatieluur tegen COVID-19 hebben gekregen, voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

12 jaar en ouder

De dosis van 0,5 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt intramusculair toegediend.

6 jaar tot en met 11 jaar

De dosis van 0,25 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt intramusculair toegediend.

Er moet een interval van ten minste 3 maanden zijn tussen de toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en de meest recente eerdere dosis van een COVID-19-vaccin.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is alleen geïndiceerd voor mensen die eerder ten minste een primaire vaccinatieluur tegen COVID-19 hebben gekregen.

Raadpleeg voor bijzonderheden betreffende de primaire vaccinatieluur voor de leeftijd van 6 jaar en ouder de samenvatting van de productkenmerken voor Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltapier van de bovenarm heeft de voorkeur.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax (origineel) hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis van Spikevax (origineel).

Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk

medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax (origineel). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

Immuungecompromitteerde personen

De doeltreffendheid van het vaccin is niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld, en kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

De aanbeveling om een derde dosis te overwegen bij ernstig immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.2) is gebaseerd op beperkt serologisch bewijs bij personen die immuungecompromitteerd waren na solide orgaantransplantatie.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 met andere vaccins is niet bestudeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat de producten alleen verschillen wat betreft de spike-eiwitsequentie, en ze geen klinisch belangrijke verschillen in reactogeniciteit vertonen, kan Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met Spikevax (origineel) wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De veiligheid van Spikevax (origineel) werd geëvalueerd in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectiepijn (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij adolescenten werden verzameld in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectiepijn (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserythem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarbij 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij kinderen werden verzameld in een lopend, tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 omvatte een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisbepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectieplaatspijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserythem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een booster dosis, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een booster dosis Spikevax (origineel) kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosis Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 jaar tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosis Spikevax (origineel) (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosis: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectieplaatspijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserythem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserythem (17,9%), zwelling van injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserythem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in meerdere placebocontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen \geq 18 jaar
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar
- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeer vaak (\geq 1/10)

Vaak (\geq 1/100, $<$ 1/10)

Soms (\geq 1/1.000, $<$ 1/100)

Zelden (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000)

Zeer zelden ($<$ 1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 2).

Tabel 2: Bijwerkingen van Spikevax (origineel) uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder

| MedDRA-systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|-------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak | Lymfadenopathie* |
| Immuunsysteemaandoeningen | Niet bekend | Anafylaxie Overgevoeligheid |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zeer vaak | Verminderde eetlust† |
| Psychische stoornissen | Zeer vaak | Prikkelbaarheid/huilen† |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Hoofdpijn Slaperigheid† |
| | Soms | Duizeligheid |
| | Zelden | Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie |
| Hartaandoeningen | Zeer zelden | Myocarditis |
| | | Pericarditis |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak | Nausea/braken |
| | Vaak | Diarree |
| | Soms | Buikpijn§ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Rash |
| | Soms | Urticaria¶ |
| | Niet bekend | Erythema multiforme Mechanische urticaria |

| MedDRA-systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|-------------|---|
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zeer vaak | Myalgie Artralgie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Niet bekend | Zware menstruele bloeding# |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak | Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserytheem |
| | Vaak | Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♠ |
| | Soms | Injectieplaatspruritus |
| | Zelden | Aangezichtszwelling♥ |
| | Niet bekend | Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat |

*Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

† Waargenomen bij de pediatrie populatie (6 maanden tot en met 5 jaar)

‡ Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax (origineel) en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§ Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax (origineel)-groep en 0% in de placebogroep.

¶ Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♠ De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥ Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax (origineel) hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

Volwassenen (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebocontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax (origineel) in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een booster dosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede booster dosis werd toegediend. De frequentie van bijwerkingen na immunisatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 was ook vergelijkbaar of lager ten opzichte van die van de eerste booster dosis Spikevax (origineel) (50 microgram) en ten opzichte van de tweede dosis van Spikevax (origineel) in de primaire reeks (100 microgram). Het veiligheidsprofiel van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (mediane follow-up-periode 113 dagen) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Spikevax (origineel) (mediane follow-up-periode 127 dagen).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax (origineel) is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Spikevax (origineel) geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL | Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou |
|----------------------------------|-------------------------------------|

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

Spikevax (elasomeran) en Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) bevatten beide in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Klinische werkzaamheid

Immunogeniciteit bij volwassenen – na een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een booster dosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel G beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wanneer het als tweede booster dosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks en ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving een booster dosis Spikevax origineel (50 microgram) hebben ontvangen. In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax (origineel) (50 microgram) als tweede booster dosis. De groep in deel F fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek voor deel G in de vergelijking tussen de twee boostervaccins, Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel), bij toediening als tweede booster dosis.

In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de originele geschatte geometrisch gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) van neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 en de bijbehorende 95%-BI 28 dagen na de boosterdoses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en

Spikevax (origineel) respectievelijk 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) en 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Deze GMT's geven de verhouding weer tussen de respons van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 versus Spikevax (origineel) op de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G) en de GMR (97,5%-BI) was 1,22 (1,08; 1,37). Aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het 97,5%-BI $\geq 0,67$) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen tegen omicron, BA.1 op dag 29 waren respectievelijk 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) en 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) in de groepen met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1- en Spikevax (origineel)-booster en de GMR (97,5%-BI) was 1,75 (1,49; 2,04). Aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI > 1) werd voldaan.

Persistentie van antilichamen na Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 boostervaccin tegen COVID-19 na drie maanden

Deelnemers aan onderzoek P205 deel G kregen vervolgens 50 microgram Spikevax (origineel) (n=376) of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (n=437) als tweede booster dosis toegediend. Bij deelnemers zonder incidentie van SARS-CoV-2 voorafgaand aan de booster resulteerde Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 in titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron-BA.1 (waargenomen GMT) die significant hoger waren (964,4 [834,4; 1.114,7]) dan die bij Spikevax (origineel) (624,2 [533,1; 730,9]) en die vergelijkbaar waren met de boosters tegen de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 na drie maanden.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromiteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van Spikevax (origineel). Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax (origineel).

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (origineel) (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2^e dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevallen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 3 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

Tabel 3: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19[#] ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2^e dosis – PPS

| Leeftijdsgroep (jaar) | Spikevax (origineel) | | | Placebo | | | % werkzaamheid van vaccin (95%-BI)* |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|-----------------|-----------------------|--|-------------------------------------|
| | Proefpersonen N | Gevallen van COVID-19 | Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren | Proefpersonen N | Gevallen van COVID-19 | Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren | |
| Algemeen (≥18) | 14.134 | 11 | 3,328 | 14.073 | 185 | 56,510 | 94,1 (89,3; 96,8)** |
| 18 tot <65 | 10.551 | 7 | 2,875 | 10.521 | 156 | 64,625 | 95,6 (90,6; 97,9) |
| ≥65 | 3.583 | 4 | 4,595 | 3.552 | 29 | 33,728 | 86,4 (61,4; 95,2) |
| ≥65 tot <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% (NG; 100) |

[#] COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen starten vanaf 14 dagen na de 2^e dosis.

* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde ‘Cox proportional hazards’-model

** BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO₂) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax (origineel) voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspuntschattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Immunogeniciteit bij volwassenen – na booster dosis (0,25 ml, 50 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin (origineel) in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (geometric mean fold

rise, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de boosterdosering. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de boosterdosering.

Immunogeniciteit van een boosterdosering na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax (origineel) werden onderzocht in een door onderzoekers opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax (origineel) bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titters van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór toediening en op dag 15 en dag 29 na de boosterdosering. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk

COV-BOOST is een door onderzoekers opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde boosterdosering tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax (origineel) verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De boosterdosering die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titters van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de boosterdosering.

Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij volwassenen vóór en na de booster

Uit resultaten van de pseudovirus-neutralisatie-assay (PsVNA) tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) vóór de booster en op dag 29 erna bleek dat toediening van een boosterdosering van Spikevax (origineel) (0,25 ml, 50 microgram) bij volwassenen een 17-voudige toename van neutraliserende antilichamen tegen de deltavariant opwekte in vergelijking met het niveau vóór de booster (GMFR = 17,28; 95%-BI: 14,38; 20,77; n=295).

Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar

Het onderzoek onder adolescenten is een lopend, gerandomiseerd, placebocontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (origineel) (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen

en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax
Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na booster dosis met Spikevax (origineel)

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de booster dosis vast te stellen bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van een booster dosis met Spikevax 50 microgram wordt bevestigd indien de immuunrespons na de booster dosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooien van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooien van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele booster dosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een booster dosis ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden ≥ 18 tot ≤ 25 jaar) die eerder een primaire vaccinatiereeks van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de booster dosis.

De GMR van de GMC van de booster dosis bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667 (1/1,5); doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterdosis dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op boosterdosis dag 29 was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op boosterdosis dag 29 was de GMC ongeveer 18-voudig toegenomen, in vergelijking met de GMC voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de boosterdosis bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Het onderzoek onder kinderen is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.011 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (origineel) (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na Spikevax (origineel) boosterdosis

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosis vast te stellen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van 25 microgram Spikevax-boosterdosis wordt bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde

niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele booster dosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een booster dosis ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax ontvingen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de booster dosis.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op booster dosis dag 29 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en de vergelijking met die in jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) werd onderzocht. Op dag 29 was de GMR voor de booster dosis in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57, 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 % (95%-BI: -3,5;2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

Aan de vooraf gespecificeerde succes criteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de booster dosis van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de booster dosis is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Serummonsters van de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit (n=134) uit het lopende onderzoek bij kinderen die verkregen waren bij baseline en op dag 57 werden getest in een PsVNA op basis van de B.1.617.2-variant (deltavariant). Bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar bedroeg de GMFR van baseline tot dag 57 81,77 (95%-BI: 70,38; 95,00) voor de deltavariant (gemeten door PsVNA). Bovendien bereikte 99,3% van de kinderen de definitie van serorespons.

Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Een lopend fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de predominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de 'COVID-19 P301 casusdefinitie' (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881; 1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor $GMR \geq 0,67$; doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage $> -10\%$).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor $GMR \geq 0,67$; doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage $> -10\%$).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 4 en 5).

Tabel 4. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit

| | | 6 maanden t/m 23 maanden n=230 | 18 jaar t/m 25 jaar n=291 | 6 maanden t/m 23 maanden/ 18 jaar t/m 25 jaar | |
|---|---------------------|---|---|--|---|
| Assay | Tijd-stip | GMC (95%-BI)* | GMC (95%-BI)* | GMC-ratio (95%-BI) ^a | Voldaan aan niet-inferioriteits-doelstelling (J/N) ^b |
| SARS-CoV-2 neutralisatie-assay ^c | 28 dagen na dosis 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) | J |
| | | Serorespons % (95%-BI)^d | Serorespons % (95%-BI)^d | Vershil in seroresponspercentage % (95%-BI)^e | |
| | | 100 (98,4; 100) | 99,3 (97,5; 99,9) | 0,7 (-1,0; 2,5) | |

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

^a De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

^b Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8, en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

^c De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

^d Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

Tabel 5. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit

| | | 2 jaar t/m 5 jaar n=264 | 18 jaar t/m 25 jaar n=291 | 2 jaar t/m 5 jaar/ 18 jaar t/m 25 jaar | |
|--|----------------------------|---|---|---|---|
| Assay | Tijd- stip | GMC (95%-BI)* | GMC (95%-BI)* | GMC-ratio (95%-BI) ^a | Voldaan aan niet- inferioriteits- doelstelling (J/N) ^b |
| SARS-CoV-2 Neutralisatie- assay ^c | 28 dag en na dosis 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) | J |
| | | Serorespons % (95%-BI) ^d | Serorespons % (95%-BI) ^d | Vershil in serorespo nsperce ntage % (95%-BI) ^e | |
| | | 98,9 (96,7; 99,8) | 99,3 (97,5; 99,9) | -0,4 (-2,7; 1,5) | |

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

^a De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

^b Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

^c De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

^d Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

Ouderen

Spikevax (origineel) werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax (origineel) was consistent tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax (origineel) in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax (origineel) intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax (origineel)-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino)octanoaat)
Cholesterol

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Azijnzuur
Natriumacetaatrihydraat
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Aangeprikte injectieflacons met meerdere doses (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruikperiode van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

Ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de injectieflacons voor eenmalig gebruik in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik tot 12 uur worden vervoerd bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de injectieflacon voor eenmalig gebruik eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Flacons voor eenmalig gebruik kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen voorgevulde spuiten na verwijdering uit de vriezer in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses).

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses na eerste opening, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooid injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooid flacons in vloeibare toestand tot 12 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in

vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik).

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon voor eenmalig gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuiten niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

2,5 ml of 5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte:

10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

0,5 ml dispersie in een injectieflacon voor eenmalig gebruik (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons voor eenmalig gebruik. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met zuigerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten in elke blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten. Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Injectieflacons en voorgevulde spuiten bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Eenmaal ontdooit is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken. De flacon niet vaker dan 20 keer aanprikken.

Elke injectieflacon met meerdere doses is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 of 10 doses van 0,5 ml, of 10 of 20 doses van 0,25 ml kunnen worden opgetrokken, afhankelijk van de grootte van de flacon.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 6). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

Tabel 6. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik

| Configuratie | Ontdooi-instructies en ontdooitijd | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--|-------------|
| | Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) | Ontdooi-tijd | Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) | Ontdooitijd |
| Injectieflacon met meerdere doses | 2 °C -8 °C | 2 uur en 30 minuten | 15 °C -25 °C | 1 uur |

Instructies na ontdooien

Onaangeprikte injectieflacon

Maximumtijden

30 dagen
binnen 9 maanden
houdzaamheid
2 °C tot 8 °C

24 uur
Koel- (of gekoelde) oplossing
8 °C tot 25 °C

OF

14 dagen
Koelkast
binnen 12 maanden
houdzaamheid
2 °C tot 8 °C

24 uur
Koel- (of gekoelde) oplossing
8 °C tot 25 °C

Na onttrekking van de eerste dosis

Maximale tijd

19 uur
Koelkast of kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de ongeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.
De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.
 Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.
 Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (injectieflacons voor eenmalig gebruik)

Enmaal ontdooit is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Als de flacon een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Laat elke injectieflacon voor eenmalig gebruik voor gebruik ontdooien volgens onderstaande instructies. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik of doos met 10 injectieflacons mag worden ontdooit in de koelkast of bij kamertemperatuur (tabel 7).

Tabel 7. Ontdooi-instructies voor injectieflacons voor eenmalig gebruik of doosje met 10 injectieflacons, voorafgaand aan gebruik

| Configuratie | Ontdooi-instructies en ontdooitijd | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--|-------------|
| | Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) | Ontdooitijd | Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) | Ontdooitijd |
| Injectieflacon voor eenmalig gebruik | 2 °C tot 8 °C | 45 minuten | 15 °C tot 25 °C | 15 minuten |
| Doosje | 2 °C tot 8 °C | 1 uur en 45 minuten | 15 °C tot 25 °C | 45 minuten |

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet elke injectieflacon vóór toediening gedurende ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard.

Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiër van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

Injectieflacons met meerdere doses

Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

- te bevestigen dat de vloeistof **wil tot gebroken wil** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit
- het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan een (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met een enkele dosis van 0,5 ml (25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan) mRNA voor eenmalig gebruik. Het vaccin moet worden ontdooid voordat het wordt toegediend.

Laat elke voorgevulde spuit ontdooid volgens de onderstaande instructies. De spuiten mogen ontdooid in de blisterverpakking (elke blister bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje, in de koelkast of bij kamertemperatuur (tabel 8). Als u de spuit in de koelkast heeft laten ontdooiden, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur.

Tabel 8. Ontdooi-instructies voor Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 voorgevulde spuiten en doosjes voorafgaand aan gebruik

| Configuratie | Ontdooi-instructies en ontdooitijd | | | |
|--|--|-----------------------|---|-----------------------|
| | Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C) | Ontdooitijd (minuten) | Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C) | Ontdooitijd (minuten) |
| Voorgevulde spuit in blisterverpakking | 2 - 8 | 55 | 15 - 25 | 45 |
| Doosje | 2 - 8 | 155 | 15 - 25 | 140 |

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Indien de productnaam Spikevax 50 microgram of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Verwijder de beschermdop van de spuit door de dop tegen de klok in te draaien.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.