

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable

Vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (con nucleósidos modificados)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tabla 1. Composición cualitativa y cuantitativa de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Concentración	Envase	Dosis	Composición por dosis
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable	Vial multidosis con 2,5 ml (con cápsula de cierre extraíble de color azul)	5 dosis de 0,5 ml cada una	Una dosis (0,5 ml) contiene 25 microgramos de elasomerán y 25 microgramos de davesomerán, una vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

Elasomerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción *in vitro* acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Original).

Davesomerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5', que se produce por medio de una transcripción *in vitro* sin células a partir de las plantillas de ADN correspondientes, que codifican la proteína de la espícula (S) del SARS-Cov-2 (variante ómicron BA.4-5). Las proteínas S de los linajes BA.4 y BA.5 de la variante ómicron del SARS-CoV-2 son idénticas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable

Dispersión de color entre blanco y blanquecino (pH: 7,0 – 8,0).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores que han recibido previamente al menos la primovacunación frente a la COVID-19 (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 es de 0,5 ml administrada por vía intramuscular.

Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 y la última dosis de una vacuna frente a la COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 únicamente está indicada para personas que hayan recibido al menos la pauta inicial de vacunación frente a la COVID-19.

Consulte más información sobre la pauta de primovacuna para personas de 12 años y mayores en el prospecto de Spikevax 0,2 mg/ml de dispersión inyectable.

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 en niños de menos de 12 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada de ≥ 65 años.

Forma de administración

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular. El lugar más adecuado es el músculo deltoides del brazo.

No administrar esta vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos.

Con respecto a las precauciones que se deben tomar antes de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de descongelación, manipulación y eliminación de la vacuna, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de anafilaxia en personas que han recibido Spikevax (Original). El tratamiento y la supervisión médica apropiados deben estar siempre disponibles en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se deben administrar más dosis de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 a las personas que hayan experimentado anafilaxia con una dosis previa de Spikevax (Original).

Miocarditis y pericarditis

Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Spikevax (Original).

Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14.

Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación que tras la primera, y con mayor frecuencia en varones jóvenes (ver sección 4.8). Parece que el perfil de riesgo es similar para las dosis segunda y tercera.

Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Reacciones relacionadas con ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas al acto vacunal como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante

La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Como sucede con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución a las personas que reciban tratamiento anticoagulante o a aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Exacerbaciones del síndrome de extravasación capilar

Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax (Original). Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los signos y síntomas de síndrome de extravasación capilar para reconocer y tratar rápidamente el trastorno. En personas con antecedentes médicos de síndrome de extravasación capilar, la vacunación debe planificarse en colaboración con los expertos médicos pertinentes.

Personas inmunocomprometidas

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de la vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 en personas inmunocomprometidas, incluidos aquellos que estén recibiendo tratamiento

inmunosupresor. La eficacia de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en estudios clínicos en curso.

Limitaciones de efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todas las personas que la reciban.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,5 ml; esto es, esencialmente “exenta de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado la administración concomitante de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 durante el embarazo.

Sin embargo, una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Spikevax (Original) durante el segundo y el tercer trimestre no han demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Puesto que las diferencias entre los productos se limitan a la secuencia de la glucoproteína de la espícula, no existen diferencias clínicamente relevantes en cuanto a reactividad, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone aún de datos sobre el uso de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 durante la lactancia.

Sin embargo, no se prevén efectos en niños / recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a la vacuna en madres en periodo de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en periodo de lactancia después de la vacunación con Spikevax (Original) no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños / recién nacidos lactantes. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Participantes de 18 años y mayores

La seguridad de Spikevax (Original) se evaluó en un estudio clínico en curso en fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30 351 participantes de 18 años y mayores que recibieron al menos una dosis de Spikevax (Original) (n = 15 185) o un placebo (n = 15 166) (NCT04470427). En el momento de la vacunación, la media de edad de la población era de 52 años (intervalo 18-95); 22 831 (75,2 %) de los participantes tenían entre 18 y 64 años y 7520 (24,8 %) de los participantes tenían de 65 años en adelante.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (92 %), fatiga (70 %), cefalea (64,7 %), mialgia (61,5 %), artralgia (46,4 %), escalofríos (45,4 %), náuseas/vómitos (23 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (19,8 %), fiebre (15,5 %), hinchazón en el lugar de la inyección (14,7 %) y enrojecimiento (10 %). Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada y se resolvieron unos días después de la vacunación. En los participantes de mayor edad se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenicidad.

En general, se observó una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos más jóvenes: la incidencia de hinchazón/dolor a la palpación axilar, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas/vómitos y fiebre fue mayor en los adultos de 18 a <65 años que en aquellos participantes de 65 años en adelante. Las reacciones adversas locales y sistémicas se notificaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera dosis.

Adolescentes de 12 a 17 años

Los datos de la seguridad de Spikevax (Original) en adolescentes se han recogido de un estudio clínico en curso en fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 a 17 años que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 2486) o un placebo (n = 1240) (NCT04649151). Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax (Original) y los que recibieron un placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de 12 a 17 años fueron dolor en el lugar de la inyección (97 %), cefalea (78 %), cansancio (75 %), mialgia (54 %), escalofríos (49 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (35 %), artralgia (35 %), náuseas/vómitos (29 %), hinchazón en el lugar de la inyección (28 %), eritema en el lugar de la inyección (26 %) y fiebre (14 %).

Niños de 6 años a 11 años

Los datos de seguridad de Spikevax (Original) en niños se recopilaron en un estudio clínico en curso de fase 2/3 de dos partes, aleatorizado y con enmascaramiento del observador realizado en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). La parte 1 fue una fase abierta del estudio sobre seguridad, selección de la dosis e inmunogenicidad, y en ella se incluyeron a 380 participantes de 6 años a 11 años que recibieron al menos 1 dosis (0,25 ml) de Spikevax (Original). La parte 2 es la fase controlada con placebo para estudiar la seguridad e incluyó a 4016 participantes de 6 años a 11 años

que recibieron al menos una dosis (0,25 ml) de Spikevax (Original) (n=3012) o placebo (n=1004). Ninguno de los participantes de la parte 1 participó en la parte 2. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax (Original) y los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes de los participantes de 6 a 11 años después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (98,4 %), fatiga (73,1 %), cefalea (62,1 %), mialgia (35,3 %), escalofríos (34,6 %), náuseas o vómitos (29,3 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (27,0 %), fiebre (25,7 %), eritema en el lugar de la inyección (24,0 %), hinchazón en el lugar de la inyección (22,3 %) y artralgia (21,3 %).

Niños de 6 meses a 5 años

La seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax (Original) se están evaluando en un estudio en curso de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador realizado en Estados Unidos y Canadá. En este estudio se incluyó a 10 390 participantes de 6 meses a 11 años que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 7798) o placebo (n = 2592).

En el estudio participaron niños de tres grupos de edad: de 6 a 11 años; de 2 a 5 años; y de 6 a 23 meses. En este estudio con población pediátrica se incluyó a 6388 participantes de 6 meses a 5 años que recibieron al menos una dosis de Spikevax (Original) (n=4791) o placebo (n=1597). Las características demográficas de los participantes que recibieron Spikevax (Original) fueron similares a las de los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas de los participantes de este estudio de 6 a 23 meses después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron irritabilidad/llanto (81,5 %), dolor en el lugar de la inyección (56,2 %), somnolencia (51,1 %), pérdida de apetito (45,7 %), fiebre (21,8 %), hinchazón en el lugar de la inyección (18,4 %), eritema en el lugar de la inyección (17,9 %) e hinchazón o dolor a la palpación axilar (12,2 %).

Las reacciones adversas de los participantes de 24 a 36 meses después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (76,8 %), irritabilidad/llanto (71,0 %), somnolencia (49,7%), pérdida de apetito (42,4 %), fiebre (26,1 %), eritema en el lugar de la inyección (17,9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (15,7 %) e hinchazón o dolor a la palpación axilar (11,5 %).

Las reacciones adversas de los participantes de 37 meses a 5 años después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (83,8 %), astenia (61,9 %), cefalea (22,9 %), mialgia (22,1 %), fiebre (20,9 %), escalofríos (16,8 %), náuseas o vómitos (15,2 %), hinchazón o dolor a la palpación axilar (14,3 %), artralgia (12,8 %), eritema en el lugar de la inyección (9,5 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (8,2 %).

Tabla de reacciones adversas de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la autorización en niños y participantes de 6 meses y mayores

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos generados en varios estudios clínicos controlados con placebo:

- En 30 351 adultos ≥ 18 años
- En 3726 adolescentes de 12 a 17 años
- En 4002 niños de 6 a 11 años
- En 6388 niños de 6 meses a 5 años
- Y en la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (Tabla 2).

Tabla 2: Reacciones adversas de estudios clínicos de Spikevax (Original) y de la experiencia posterior a la autorización en niños y en participantes de 6 meses y mayores

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfadenopatía*	
Trastornos del sistema inmunitario	No conocido	Anafilaxia Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito†	
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad o llanto†	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Somnolencia†	
	Poco frecuentes	Mareos	
	Raras	Parálisis facial periférica aguda‡ Hipoestesia Parestesia	
Trastornos cardiacos	Muy raras	Miocarditis	
		Pericarditis	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas/vómitos	
	Frecuentes	Diarrea	
	Raras	Dolor abdominal§	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea	
	Poco frecuentes	Urticaria¶	
	No conocida	Eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Fatiga Escalofríos Fiebre Hinchazón en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección	
		Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección Urticaria en el lugar de la inyección Erupción en el lugar de la inyección Reacción retardada en el lugar de la inyección#
		Poco frecuentes	Prurito en el lugar de la inyección
	Raras	Hinchazón facial◆	
	No conocidas	Inflamación extensa de la extremidad vacunada	

* La linfadenopatía fue registrada como linfadenopatía axilar en el mismo lado del lugar de la inyección. En algunos casos se vieron afectados otros ganglios linfáticos (p. ej., cervicales, supraclaviculares).

† Observado en la población pediátrica (6 meses a 5 años).

‡ A lo largo del periodo de seguimiento de seguridad, se notificó parálisis facial periférica aguda en tres participantes del grupo de Spikevax (Original) y un participante del grupo de placebo. El momento de aparición en los participantes del grupo de la vacuna fue a los 22 días, 28 días y 32 días después de la dosis 2.

§ Se observó dolor abdominal en la población pediátrica (de 6 a 11 años): un 0,2 % en el grupo de Spikevax (Original) y un 0 % en el grupo del placebo.

¶ Se ha observado urticaria tanto de aparición aguda (al cabo de unos días de la vacunación) como más tardía (hasta unas dos semanas tras la vacunación).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 9 días después de la primera inyección, y de 11 días después de la segunda inyección. La mediana de duración fue de 4 días después de la primera inyección, y de 4 días después de la segunda inyección.

◆ Hubo dos acontecimientos adversos graves de hinchazón facial en los receptores de la vacuna con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. La aparición de la hinchazón se notificó en el día 1 y día 3, respectivamente, en relación con el día de la vacunación.

La reactogenicidad y el perfil de seguridad en 343 sujetos que recibieron Spikevax (Original), que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 al inicio, fue comparable a la de los sujetos seronegativos para el SARS-CoV-2 al inicio.

Participantes de 18 años y mayores (dosis de refuerzo)

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Spikevax (Original) se están evaluando en un estudio en curso de fase 2 de confirmación de dosis, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador, en participantes de 18 años y mayores (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml, 100 microgramos, con 1 mes de diferencia entre ellas) como pauta inicial de vacunación con Spikevax (Original). En una fase abierta de este estudio, 167 de esos participantes recibieron una única dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) una vez transcurridos al menos 6 meses desde la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación. El perfil de reacciones adversas solicitadas con la dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) fue similar al observado tras la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (dosis de refuerzo)

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Spikevax Original/Omicron BA.1 se están evaluando en un estudio en curso abierto en fase 2/3, en participantes de 18 años y mayores (RNAm-1273-P205). En este estudio, 437 participantes recibieron la dosis de refuerzo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgramos, y 377 participantes recibieron la dosis de refuerzo de Spikevax (Original) 50 microgramos.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 presentó un perfil de reactogenicidad similar al de la dosis de refuerzo de Spikevax (Original) administrada como segunda dosis de refuerzo. La frecuencia de las reacciones adversas después de la inmunización con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 también fue similar o inferior respecto a la primera dosis de refuerzo de Spikevax (Original) (50 microgramos) y respecto a la segunda dosis de la pauta inicial de Spikevax (Original) (100 microgramos). No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis

El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Spikevax (Original) es más alto en los varones jóvenes (ver sección 4.4).

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Spikevax (Original). Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 1,316 (IC del 95 % de 1,299 a 1,333) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10 000, en comparación con los participantes no expuestos. En otro estudio, en un período de 28 días después de la segunda dosis hubo 1,88 (IC del 95 % de 0,956 a 2,804) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10 000 en comparación con los participantes no expuestos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido e incluir el número de lote si se dispone de él.

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

Mecanismo de acción

Spikevax (elasomerán) y Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomerán/imelasomerán) contienen ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. El ARNm codifica la proteína de las espículas del SARS-CoV-2 de longitud completa modificada con dos sustituciones de prolina dentro del dominio de 1 repetición en héptada (S-2P) para estabilizar la proteína de la espícula en una conformación pre-fusión. Después de la inyección intramuscular, las células del lugar de la inyección y los ganglios linfáticos drenantes toman la nanopartícula lipídica, con lo que se introduce de forma eficaz la secuencia de ARNm en las células para su traducción en la proteína viral. El ARNm introducido no penetra en el núcleo celular ni interacciona con el genoma, es de tipo no replicativo y se expresa de forma transitoria, principalmente por células dendríticas y macrófagos del seno subcapsular. Las células inmunitarias reconocen la proteína expresada de la espícula del SARS-CoV-2 unida a la membrana como un antígeno extraño. Esto desencadena respuestas de los linfocitos T y B para generar anticuerpos neutralizantes que pueden contribuir a la protección frente a la COVID-19. El ARNm modificado con nucleósidos que lleva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomerán/davesomerán) está formulado en partículas lipídicas, que permiten depositar el ARNm modificado con nucleósidos en las células huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. La vacuna provoca una respuesta inmunitaria al antígeno S, que protege contra el COVID-19.

Eficacia clínica

Inmunogenicidad en personas de 18 años o mayores tras la dosis de refuerzo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgramos/25 microgramos)

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se están evaluando en un estudio en curso abierto en fase 2/3, en participantes de 18 años y mayores (RNAm-1273-P205). En este estudio, 437 participantes recibieron la dosis de refuerzo de Spikevax Original/Omicron BA.1 50 microgramos, y 377 participantes recibieron la dosis de refuerzo de Spikevax (Original) 50 microgramos.

En la Parte G del estudio P205 se evaluaron la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 administrada como segunda dosis de refuerzo a adultos que habían recibido 2 dosis de Spikevax (Original) (100 microgramos) como pauta inicial y una dosis de refuerzo de Spikevax (Original) (50 microgramos) al menos 3 meses antes de la inclusión en el

estudio. En la Parte F del P205, los participantes del estudio recibieron Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 microgramos/25 microgramos) como segunda dosis de refuerzo y el grupo de la Parte G sirve como grupo de comparación dentro del estudio, no contemporáneo, con el grupo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 .

En este estudio, el análisis principal de inmunogenicidad se basó en el conjunto de inmunogenicidad primaria que incluye a participantes sin indicios de infección por SARS-CoV-2 al inicio (previa al refuerzo). En el análisis principal, la media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) estimada de anticuerpos neutralizantes contra el SRAS-CoV-2 y el correspondiente IC del 95 % fue de 6422,3 (5990,1-6885,7) y 5286,6 (4887,1-5718,9) 28 días después de las dosis de refuerzo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 y Spikevax (Original), respectivamente. Estas GMT representan la relación entre la respuesta de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 frente a Spikevax (Original) contra la cepa ancestral de SARS-CoV-2 (D614G). El GMC (IC del 97,5 %) fue de 1,22 (1,08-1,37), cumpliendo el criterio preespecificado de no inferioridad (límite inferior del IC del 97,5 % $\geq 0,67$).

Las GMT de anticuerpos neutralizantes estimadas para el día 29 contra ómicron, BA.1 fueron de 2479,9 (2264,5-2715,8) y 1421,2 (1283,0-1574,4) en los grupos de refuerzo de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 y Spikevax (Original), respectivamente, y el GMC (IC del 97,5 %) fue de 1,75 (1,49-2,04), por lo cual se cumplió el criterio de superioridad preespecificado (límite inferior del IC >1).

Eficacia clínica en adultos

El estudio en adultos fue un estudio clínico en fase 3 aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador (NCT04470427) en el que se excluyó a los participantes inmunocomprometidos o que habían recibido inmunosupresores en un plazo de 6 meses, así como a las participantes embarazadas o con antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2. No se excluyó a los participantes con enfermedad estable por el VIH. Las vacunas antigripales pudieron administrarse 14 días antes o 14 días después de cualquier dosis de Spikevax (Original). También se exigió a los participantes que respetaran un intervalo mínimo de 3 meses después de recibir hemoderivados/productos plasmáticos o inmunoglobulinas antes del estudio para recibir el placebo o Spikevax (Original).

Se llevó a cabo el seguimiento de 30 351 sujetos durante una mediana de 92 días (intervalo: 1-122) en cuanto a la aparición de COVID-19.

La población del análisis principal de eficacia (conocida como población por protocolo o PPP), incluyó a 28 207 sujetos que recibieron Spikevax (Original) (n = 14 134) o un placebo (n = 14 073) y eran negativos para SARS-CoV-2 al inicio. La población del estudio PPP incluyó un 47,4 % de mujeres, un 52,6 % de varones, un 79,5 % de blancos, un 9,7 % de afroamericanos, un 4,6 % de asiáticos y un 6,2 % de otros. El 19,7 % de los participantes se identificaron como de raza hispanoamericana o latinoamericana. La mediana de edad de los sujetos fue de 53 años (intervalo de 18 a 94). Se permitió un intervalo de administración de la dosis de -7 a +14 días para la administración de la segunda dosis (programada el día 29) para la inclusión en la PPP. El 98 % de los receptores de la vacuna recibieron la segunda dosis entre 25 y 35 días después de la primera dosis (lo que corresponde a -3 a +7 días con respecto al intervalo de 28 días).

Los casos de COVID-19 se confirmaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y de un Comité de validación clínica. La eficacia global de la vacuna y los grupos clave se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Análisis de la eficacia de la vacuna: COVID-19 confirmada[#], independientemente de su gravedad, a partir de los 14 días siguientes a la 2.^a dosis: población por protocolo

	Spikevax (Original)	Placebo	
--	---------------------	---------	--

Grupo de edad (años)	Sujetos N	Casos de COVID-19 n	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1000 años-participante	Sujetos N	Casos de COVID-19 n	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1000 años-participante	% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)*
Total (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
De 18 a ≥65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
De ≥65 a <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE. 100)

COVID-19: COVID-19 sintomática que requería un resultado positivo en la PCR-TR y al menos 2 síntomas sistémicos o 1 síntoma respiratorio. Casos aparecidos desde 14 días después de la 2.^a dosis.

* Eficacia de la vacuna e intervalo de confianza (IC) del 95 % según el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

** IC no ajustado a la multiplicidad. Los análisis estadísticos ajustados por multiplicidad se realizaron en un análisis provisional basado en menos casos de COVID-19, no notificados aquí.

Entre todos los sujetos de la PPP, no se notificaron casos de COVID-19 graves en el grupo de la vacuna, en comparación con 30 de 185 (16 %) casos notificados en el grupo de placebo. De los 30 participantes con enfermedad grave, 9 fueron hospitalizados, 2 de los cuales fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos. La mayoría de los casos graves restantes cumplieron solo el criterio de saturación de oxígeno (SpO₂) para la enfermedad grave (≤93 % en el aire ambiental).

La eficacia de Spikevax (Original) para prevenir la COVID-19, independientemente de la infección previa por SARS-CoV-2 (determinada mediante serología inicial y pruebas de muestras de hisopado nasofaríngeo) a partir de 14 días después de la segunda dosis fue del 93,6 % (intervalo de confianza del 95 %: 88,6 %, 96,5 %).

Asimismo, los análisis de subgrupos de la variable primaria de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares entre sexos, grupos étnicos y participantes con enfermedades concomitantes asociadas a un alto riesgo de COVID-19 grave.

Inmunogenicidad en adolescentes de 12 a 17 años

Se llevó a cabo un análisis de no inferioridad en el que se evaluaron títulos de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 del 50 % y las tasas de respuesta serológica 28 días después de la segunda dosis en los subgrupos de inmunogenicidad por protocolo de adolescentes de 12 a 17 años (n = 340) del estudio en adolescentes y en adultos de 18 a 25 años (n = 296) del estudio en adultos. Al inicio del estudio, los participantes no presentaban indicios inmunológicos ni virológicos de infección previa por el SARS-CoV-2. El cociente de medias geométricas (GMC) de los títulos de anticuerpos neutralizantes en adolescentes de 12 a 17 años en comparación con los adultos de 18 a 25 años fue de 1,08 (IC del 95 %: 0,94, 1,24). La diferencia entre las tasas de respuesta serológica fue del 0,2 % (IC del 95 %: -1,8, 2,4). Se cumplieron los criterios de no inferioridad (límite inferior del IC del 95 % del GMC > 0,67 y límite inferior del IC del 95 % de la diferencia entre las tasas de respuesta serológica > -10 %).

Eficacia clínica en adolescentes de 12 a 17 años

El estudio en adolescentes es un estudio clínico en curso en fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador (NCT04649151) para evaluar la seguridad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax (Original) en adolescentes de 12 a 17 años. Los participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 fueron excluidos del estudio. Un total de 3732 participantes fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir 2 dosis de Spikevax (Original) o de placebo de solución salina con 1 mes de diferencia.

Se realizó un análisis secundario de eficacia en 3181 participantes que recibieron 2 dosis de Spikevax (Original) (n = 2139) o placebo (n = 1042) y que eran negativos para SARS-CoV-2 al inicio en la población por protocolo. No hubo diferencias notables en los datos demográficos ni en las afecciones médicas preexistentes entre los participantes que recibieron Spikevax (Original) y los que recibieron placebo.

La COVID-19 se definió como COVID-19 sintomática que requería un resultado positivo en la PCR-TR y al menos 2 síntomas sistémicos o 1 síntoma respiratorio, casos que aparecieron 14 días después de la segunda dosis.

Hubo tres casos de COVID-19 (0,1 %) en el grupo de Spikevax (Original) y cuatro casos de COVID-19 (0,5 %) en el grupo de placebo.

Eficacia clínica en niños de 6 a 11 años

El estudio pediátrico es un estudio clínico en curso de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador para evaluar la seguridad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax (Original) en niños de 6 años a 11 años en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). Los participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 fueron excluidos del estudio. Un total de 4011 participantes fueron aleatorizados en una relación 3:1 para recibir 2 dosis de Spikevax (Original) o de placebo de solución salina con 1 mes de diferencia.

Se realizó un análisis secundario de la eficacia que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta la fecha de cierre de la base de datos clínicos, el 10 de noviembre de 2021, en 3497 participantes que recibieron dos dosis (0,25 ml a los 0 y 1 mes) de Spikevax (Original) (n=2644) o placebo (n=853), y que eran negativos para SARS-CoV-2 al inicio. No hubo diferencias notables en los datos demográficos entre los participantes que recibieron Spikevax (Original) y los que recibieron placebo.

La COVID-19 se definió como COVID-19 sintomática que requería un resultado positivo en la PCR-TR y al menos 2 síntomas sistémicos o 1 síntoma respiratorio, y que se inició a partir de los 14 días después de la segunda dosis.

Hubo tres casos de COVID-19 (0,1 %) en el grupo de Spikevax (Original) y cuatro casos de COVID-19 (0,5 %) en el grupo de placebo.

Eficacia clínica en niños de 6 meses a 5 años

La seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax en niños sanos de 6 meses a 11 años se están evaluando en un estudio en curso de fase 2/3. En el estudio participaron niños de 3 grupos de edad: de 6 a 11 años; de 2 a 5 años; y de 6 a 23 meses.

Se hizo un análisis de eficacia descriptivo con el que se evaluaron los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta la fecha de corte de los datos, el 21 de febrero de 2022, en 5476 participantes de 6 meses a 5 años que recibieron dos dosis (en el mes 0 y en el mes 1) de Spikevax (n = 4105) o de placebo (n = 1371) y que su estado basal de SARS-CoV-2 era negativo (denominado grupo por protocolo para la eficacia). Entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron placebo, no se observaron diferencias notables en cuanto a las características demográficas.

La mediana de la duración del seguimiento para la eficacia después de la segunda dosis fue de 71 días para los participantes de 2 años a 5 años y de 68 días para los participantes de 6 a 23 meses.

La eficacia de la vacuna en este estudio se observó durante el período en que la variante B.1.1.529 (ómicron) era la variante predominante en circulación.

La eficacia de la vacuna (EV) en la Parte 2 del grupo por protocolo para la eficacia de los casos de COVID-19 al cabo de 14 días o más después de la segunda 2 utilizando la «definición de caso de COVID-19 P301» (es decir, la definición empleada en el estudio fundamental de eficacia en adultos)

fue del 36,8 % (IC del 95 %: 12,5, 54,0) para los niños de 2 años a 5 años y el 50,6 % (IC 95%: 21,4; 68,6) en niños de 6 a 23 meses.

Immunogenicidad en niños de 6 meses a 5 años

Para los niños de 2 a 5 años, la comparación de las respuestas de los anticuerpos neutralizantes (nAb) del día 57 en este subgrupo de inmunogenicidad por protocolo de la Parte 2 (n = 264; 25 microgramos) con las de los adultos jóvenes (n = 295; 100 microgramos) reveló un GMC de 1,014 (IC del 95 %: 0,881; 1,167), cumpliendo los criterios de no inferioridad (es decir, límite inferior del IC del 95 % para el GMC $\geq 0,67$; estimación puntual $\geq 0,8$). El factor de multiplicación de la media geométrica (GMFR) (GMFR) desde el inicio hasta el día 57 para estos niños fue de 183,3 (IC del 95 %: (164,03; 204,91) La diferencia en las tasas de serorrespuesta (SRR, por su sigla en inglés) entre los niños y los adultos jóvenes fue de -0,4 % (IC del 95 %: -2,7 %; 1,5 %), cumpliendo también los criterios de no inferioridad (límite inferior del IC del 95 % para la diferencia en las SRR $\geq 0,67$; estimación puntual -10 %).

Para los bebés y niños pequeños de 6 a 23 meses, la comparación de las respuestas de los anticuerpos neutralizantes (nAb) del día 57 en este subgrupo de inmunogenicidad por protocolo de la Parte 6 (n = 230; 25 microgramos) con las de los adultos jóvenes (n = 295; 100 microgramos) reveló un GMC de 1,280 (IC del 95 %: 1,115; 1,470), cumpliendo los criterios de no inferioridad (es decir, límite inferior del IC del 95 % para el GMC $\geq 0,67$; estimación puntual $\geq 0,8$). La diferencia en las SRR entre los bebés/niños pequeños y los adultos jóvenes fue de 0,7 % (IC del 95 %: -1,0 %; 2,5 %), cumpliendo también los criterios de no inferioridad (límite inferior del IC del 95 % para la diferencia en las tasas de serorrespuesta > -10 %).

En consecuencia, se cumplieron los criterios de eficacia preespecificados para el objetivo principal de inmunogenicidad en ambos grupos de edad, lo que permite inferir la eficacia de 25 microgramos tanto en niños de 2 a 5 años como en bebés y niños pequeños de 6 a 23 meses (tablas 4 y 5).

Tabla 4. Resumen de la tasa de concentración media geométrica y de la tasa de serorrespuesta —comparación de personas de entre 6 y 23 meses con participantes de entre 18 y 25 años— grupo de inmunogenicidad por protocolo

		De 6 a 23 meses n=230	De 18 años a 25 años n=291	De 6 a 23 meses/ de 18 a 25 años	
Ensayo	Momento	GMC (IC del 95 %)*	GMC (IC del 95 %)*	Tasa de GMC (IC del 95 %) ^a	Cumplió el objetivo de no inferioridad (S/N) ^b
SARS-CoV-2 Ensayo de neutralización ^c	28 días después de la segunda dosis	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Sí
		Serorrespuesta % (IC del 95 %) ^d	Serorrespuesta % (IC del 95 %) ^d	Diferencia en la tasa de serorrespuesta % (IC del 95 %) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Concentración media geométrica

n = número de participantes con datos no ausentes al inicio y en el día 57

* Los valores de anticuerpos indicados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIQ) se sustituyen por 0,5 x LIQ. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se sustituyen por el LSC si no se dispone de los valores reales.

^a Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con la variable de grupo (participantes de 6 meses a 5 años y adultos jóvenes) como efecto fijo. Las medias de los mínimos cuadrados resultantes, la diferencia de

medias de los mínimos cuadrados y el IC del 95 % se transforman de nuevo a la escala original para su presentación.

^b Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % de dos extremos para el cociente de la GMC es mayor que 0,67, con una estimación puntual >0,8 y el límite inferior del IC del 95 % de los dos extremos para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual >-5 %.

^c Las concentraciones medias geométricas (GMC) finales de anticuerpos en AU/ml se determinaron mediante una prueba de microneutralización del SARS-CoV-2.

^d En el protocolo se define la serorrespuesta del paciente debida a la vacunación específica de la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un panel de virus respiratorios (RVP, por su sigla en inglés) y el SARS-CoV-2 como una variación desde un nivel inferior al LIQ hasta un nivel igual o superior a 4 x LIQ, o como un aumento mínimo de 4 veces si el nivel basal es igual o superior al LIQ. El IC del 95 % de la serorrespuesta se calcula usando el método de Clopper-Pearson.

^e La diferencia en el IC del 95 % de las tasas de serorrespuesta se calcula utilizando los límites de confianza (puntuación) de Miettinen-Nurminen.

Tabla 5. Resumen de la tasa de concentración media geométrica y de la tasa de serorrespuesta —comparación de personas de entre 2 y 5 meses con participantes de entre 18 y 25 años— grupo de inmunogenicidad por protocolo

		De 2 años a 5 años n=264	De 18 años a 25 años n=291	De 2 a 5 años/ de 18 a 25 años	
Ensayo	Mom ento	GMC (IC del 95 %)*	GMC (IC del 95 %)*	Tasa de GMC (IC del 95 %) ^a	Cumplió el objetivo de no inferioridad (S/N) ^b
SARS-CoV-2 Ensayo de neutralización ^c	28 días después de la segunda dosis	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Sí
		Serorrespuesta % (IC del 95 %)^d	Serorrespuesta % (IC del 95 %)^d	Diferencia en la tasa de serorrespues ta % (IC del 95 %)	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Concentración media geométrica

n = número de participantes con datos no ausentes al inicio y en el día 57

* Los valores de anticuerpos indicados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIQ) se sustituyen por 0,5 x LIQ. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se sustituyen por el LSC si no se dispone de los valores reales.

^a Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con la variable de grupo (participantes de 6 meses a 5 años y adultos jóvenes) como efecto fijo. Las medias de los mínimos cuadrados resultantes, la diferencia de medias de los mínimos cuadrados y el IC del 95 % se transforman de nuevo a la escala original para su presentación.

^b Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % de dos extremos para el cociente de la GMC es mayor que 0,67, con una estimación puntual >0,8 y el límite inferior del IC del 95 % de los dos extremos para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual >-5 %.

^c Las concentraciones medias geométricas (GMC) finales de anticuerpos en AU/ml se determinaron mediante una prueba de microneutralización del SARS-CoV-2.

^d En el protocolo se define la serorrespuesta del paciente debida a la vacunación específica de la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un panel de virus respiratorios (RVP, por su sigla en inglés) y el SARS-CoV-2 como una variación desde un nivel inferior al LIQ hasta un nivel igual o superior a

4 x LIQ, o como un aumento mínimo de 4 veces si el nivel basal es igual o superior al LIQ. El IC del 95 % de la serorespuesta se calcula usando el método de Clopper-Pearson.

° La diferencia en el IC del 95 % de las tasas de serorespuesta se calcula utilizando los límites de confianza (puntuación) de Miettinen-Nurminen.

Inmunogenicidad en personas de 18 años y mayores, tras la dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos)

La seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Spikevax (Original) se están evaluando en un estudio en curso en fase 2, de confirmación de dosis, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador, en participantes de 18 años y mayores (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml, 100 microgramos, con 1 mes de diferencia entre ellas) de Spikevax (Original) como pauta inicial. En una fase abierta, 149 de esos participantes (análisis por protocolo) recibieron una única dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) cuando habían transcurrido al menos 6 meses desde la segunda dosis de la pauta inicial. Se mostró que una única dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) da como resultado un factor de multiplicación de la media geométrica (GMFR) de 12,99 (IC del 95 %: 11,04, 15,29) de los anticuerpos neutralizantes anteriores a la dosis de refuerzo, en comparación con 28 días después de esta. El GMFR de los anticuerpos neutralizantes determinados 28 días después de la segunda dosis (pauta inicial), en comparación con 28 días después de la dosis de refuerzo, fue de 1,53 (IC del 95 %: 1,32, 1,77).

Inmunogenicidad de la dosis de refuerzo después de la pauta inicial con otra vacuna autorizada frente a la COVID-19 en adultos de 18 años y mayores

En un ensayo iniciado por el investigador con 154 participantes se estudiaron la seguridad y la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo heteróloga con Spikevax (Original). El intervalo mínimo de tiempo entre la pauta inicial de vacunación con una vacuna frente a la COVID-19 basada en un vector vírico o en ARN y la inyección de refuerzo con Spikevax (Original) fue de 12 semanas (intervalo: de 12 semanas a 20,9 semanas). La dosis usada para el refuerzo en este estudio fue de 100 microgramos. Los títulos de anticuerpos neutralizantes medidos por un ensayo de neutralización de pseudovirus se evaluaron en el día 1 antes de la administración y los días 15 y 29 después de la dosis de refuerzo. Se demostró una respuesta de refuerzo con independencia de la pauta inicial.

Solo se dispone de los datos de la inmunogenicidad a corto plazo; actualmente se desconoce la protección a largo plazo y la memoria inmunológica.

La seguridad y la inmunogenicidad de siete vacunas frente a la COVID-19 como tercera dosis (refuerzo) en el Reino Unido

COV-BOOST es un estudio de fase 2 aleatorizado, multicéntrico e iniciado por el investigador de una tercera dosis de vacuna de refuerzo frente a la COVID-19 con un subgrupo para investigar la inmunología detallada. Los participantes eran adultos de 30 años y mayores en buen estado físico (se permitieron comorbilidades de leves a moderadas controladas), que habían recibido dos dosis de Pfizer-BioNTech u Oxford-AstraZeneca (primera dosis en diciembre de 2020, enero de 2021 o febrero de 2021) y que se les había administrado la segunda dosis al menos 84 días antes de la inclusión. Spikevax (Original) reforzó la respuesta de los anticuerpos y la neutralizante, y fue bien tolerada con independencia de la pauta inicial. La dosis usada para el refuerzo en este estudio fue de 100 microgramos. Los títulos de anticuerpos neutralizantes medidos por un ensayo de neutralización de pseudovirus se evaluaron en el día 28 después de la dosis de refuerzo.

Anticuerpos neutralizantes frente a variante B.1.617.2 (delta) antes y después del refuerzo en adultos

Los resultados del ensayo de neutralización de pseudovirus (PsVNA) frente a variante B.1.617.2 (delta) determinados antes del refuerzo y el día 29 después del refuerzo, demostraron que una dosis de refuerzo de Spikevax (Original) (0,25 ml, 50 microgramos) en adultos aumentó 17 veces los anticuerpos neutralizantes frente a variante delta en comparación con los niveles previos al refuerzo (GMFR=17,28; IC del 95 %: 14,38, 20,77; n=295).

Anticuerpos neutralizantes frente a variante B.1.617.2 (delta) en niños de 6 años a 11 años

Las muestras de suero del subgrupo de inmunogenicidad por protocolo (n=134) del estudio pediátrico en curso obtenidas al inicio y en el día 57 se analizaron en un PsVNA basado en la variante B.1.617.2 (delta).

En niños de 6 años a 11 años, el GMFR desde el inicio hasta el día 57 fue 81,77 IC del 95 %: 70,38, 95,00) para la variante delta (medido mediante PsVNA). Además, el 99,3 % de los niños se ajustaron a la definición de serorrespuesta.

Población de edad avanzada

Spikevax (Original) se ha evaluado en participantes de 6 meses y mayores, incluidos 3768 sujetos de 65 años en adelante. La eficacia de Spikevax (Original) fue uniforme entre los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y los adultos más jóvenes (18-64 años).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Spikevax (Original) en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Toxicidad general

Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas (administración por vía intramuscular de hasta 4 dosis que excedían la dosis humana una vez cada 2 semanas). Se observaron edema y eritema transitorios y reversibles en el lugar de la inyección, y cambios transitorios y reversibles en las pruebas analíticas (incluidos aumentos en los eosinófilos, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno). Los resultados sugieren que el potencial de toxicidad para los seres humanos es bajo.

Genotoxicidad/carcinogenicidad

Se realizaron estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con el nuevo componente lipídico SM-102 de la vacuna. Los resultados sugieren que el potencial genotóxico para los seres humanos es muy bajo. No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de toxicidad para el desarrollo, se administraron 0,2 ml de una formulación de vacuna que contenía la misma cantidad de ARNm (100 microgramos) y otros componentes incluidos en una única dosis humana de Spikevax (Original) a ratas hembra por vía intramuscular en cuatro ocasiones: 28 y 14 días antes del apareamiento, y en los días de gestación 1 y 13. Las respuestas de los anticuerpos del SARS-CoV-2 estuvieron presentes en los animales maternos desde antes del apareamiento hasta el final del estudio el día 21 de la lactancia, así como en los fetos y las crías. No se notificaron efectos adversos relacionados con la vacuna en la fertilidad de la hembra, el embarazo, el desarrollo embrionofetal o las crías o el desarrollo posnatal. No se dispone de datos en relación con la transferencia placentaria de la vacuna Spikevax (Original) o la excreción en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lípido SM-102 (heptadecano-9-il 8-{(2-hidroxietil)[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoato)
Colesterol
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamol
Clorhidrato de trometamol
Ácido acético
Acetato sódico trihidrato
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni diluirse.

6.3 Periodo de validez

Vial multidosis sin abrir [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable]

9 meses entre -50 °C y -15 °C.

Durante el período de 9 meses, una vez sacado del congelador, el vial de la vacuna sin abrir puede almacenarse refrigerada entre 2 °C y 8 °C, protegida de la luz, durante un máximo de 30 días. Dentro de este periodo, se puede transportar durante 12 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (ver sección 6.4).

También se ha demostrado la estabilidad química y física de los viales de la vacuna sin abrir si se almacenan durante 12 meses entre -50 °C y -15 °C, **siempre que, una vez descongelados y almacenados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C**, protegidos de la luz, **el vial sin abrir se utilice en un plazo máximo de 14 días** (en lugar de 30 días, cuando se ha almacenado entre -50 °C y -15 °C durante 9 meses), pero sin exceder el período de almacenamiento máximo de 12 meses.

Una vez descongelada, la vacuna no se debe volver a congelar.

La vacuna sin abrir puede almacenarse entre 8 °C y 25 °C durante 24 horas tras retirarla de las condiciones de refrigeración.

Vial multidosis perforado [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable]

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 19 horas entre 2 °C y 25 °C después de la primera perforación (dentro del periodo de uso permitido de 30 días o 14 días, respectivamente, entre 2 °C y 8 °C, que incluye 24 horas entre 8 °C y 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si la vacuna no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales multidosis [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable]

Conservar congelado entre -50 °C y -15 °C.

Conservar el vial en el embalaje externo para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la descongelación y primera apertura, ver sección 6.3.

Transporte de viales multidosis descongelados en estado líquido entre 2 °C y 8 °C

Si el transporte entre -50 °C y -15°C no es factible, los datos disponibles respaldan el transporte de uno o más viales descongelados en estado líquido durante 12 horas entre 2 °C y 8 °C (dentro del periodo de validez de 30 días/14 días entre 2 °C y 8 °C). Una vez descongelados y transportados en estado líquido entre 2 °C y 8 °C, los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse entre 2 °C y 8 °C hasta su uso.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales multidosis [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable]

2,5 ml o 5 ml de dispersión en un vial multidosis (vidrio de tipo 1 o de equivalente de vidrio de tipo 1 o de polímero de olefina cíclica con revestimiento interior de barrera) con un tapón (caucho de clorobutilo) y precinto con cápsula de cierre extraíble de plástico de color azul (precinto de aluminio).

Tamaño del envase: 10 viales multidosis. Cada vial contiene 2,5 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La vacuna debe ser preparada y administrada por un profesional sanitario mediante técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la dispersión.

Los viales y las jeringas precargadas deben conservarse congelados entre -50 °C y -15 °C.

Viales multidosis [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable]

La vacuna está lista para usarse una vez descongelada.

No agitar ni diluir. Girar el vial suavemente después de la descongelación y antes de cada extracción.

Se pueden extraer cinco (5) o diez (10) dosis (de 0,5 ml cada una) de cada vial multidosis (con cápsula de cierre extraíble de plástico de color azul), en función del tamaño del vial.

Compruebe que el vial tiene una cápsula de cierre extraíble de color azul y que el nombre del producto es Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgramos/50 microgramos)/ml de dispersión inyectable. Si el vial tiene una cápsula de cierre extraíble de color azul y el nombre del producto es Spikevax 0,1 mg/ml de dispersión inyectable o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, haga referencia al prospecto de esa formulación.

Descongelar cada vial antes de usarlo

Imágenes del vial soto con fines ilustrativos

Dentro del periodo de 9 meses, tras sacarlo del congelador

2 horas y 30 minutos en la nevera

entre 2 °C y 8 °C

(dentro del periodo de validez de 30 días a entre 2 °C y 8 °C)



1 hora a temperatura ambiente

entre 15 °C y 25 °C



Dejar el vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de administrarlo

Instrucciones una vez descongelado

Vial no perforado

Tiempo máximo

30*
días

Nevera

entre 2 °C y 8 °C

24
horas

Almacenamiento refrigerado hasta temperatura ambiente

entre 8 °C y 25 °C



Después de la extracción de la primera dosis

Tiempo máximo

19
horas

Nevera o temperatura ambiente

El vial debe mantenerse a una temperatura entre 2 °C y 25 °C. Registrar la fecha y hora de eliminación en la etiqueta del vial.

Desechar el vial perforado después de 19 horas.



*Conservado durante 12 meses a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C siempre que, una vez descongelado y almacenado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, protegido de la luz, el vial se utilice en un plazo máximo de 14 días (en lugar de 30 días, cuando se almacena a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C durante 9 meses), pero sin exceder un tiempo total de almacenamiento de 12 meses.

Extraer del vial cada dosis de la vacuna usando una aguja y jeringa estériles nuevas para cada inyección para evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

La dosis de la jeringa debe utilizarse inmediatamente.

Una vez que se ha producido el pinchazo del vial para extraer la dosis inicial, la vacuna debe utilizarse inmediatamente y desecharse después de 19 horas.

Cualquier vacuna no utilizada o residuo debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

NO volver a congelar una vacuna descongelada

Administración

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular. El lugar ideal es el músculo deltoides del brazo. Esta vacuna no se debe administrar por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Viales multidosis

Administración

Girar suavemente el vial después de descongelarlo y antes de cada extracción. La vacuna está lista para su uso una vez descongelada. **No agitar ni diluir.**

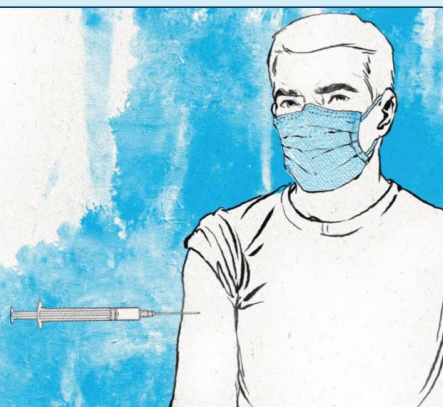
Antes de la inyección, inspeccionar cada dosis para:

Confirmar que el líquido tiene un color blanco o blanquecino tanto en el vial como en la jeringa

Verificar el volumen de la jeringa

La vacuna puede contener partículas blancas o transparentes relacionadas con el producto.

Si la dosis es incorrecta, o hay un cambio de color y otras partículas presentes, no se debe administrar la vacuna.



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6 de enero de 2021
Fecha de la última renovación: 3 de octubre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.