

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań
 Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań
 Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
 Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabela 1. Skład jakościowy i ilościowy według mocy i rodzaju opakowania

Moc	Opakowanie	Dawka(dawki)	Skład na dawkę
Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań	Fiolka wielodawkowa (czerwone wieczko)	Maksymalnie 10 dawek po 0,5 ml	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 100 mikrogramów elasomeranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (w nanocząsteczkach lipidowych).
		Maksymalnie 20 dawek po 0,25 ml	Jedna dawka (0,25 ml) zawiera 50 mikrogramów elasomeranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (w nanocząsteczkach lipidowych).
Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań	Fiolka wielodawkowa (niebieskie wieczko)	5 dawek po 0,5 ml	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 50 mikrogramów elasomeranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (w nanocząsteczkach lipidowych).
		Maksymalnie 10 dawek po 0,25 ml	Jedna dawka (0,25 ml) zawiera 25 mikrogramów elasomeranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (w nanocząsteczkach lipidowych).
Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce	Ampułko- strzykawka	1 dawka 0,5 ml Wyłącznie do użytku jednorazowego.	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 50 mikrogramów elasomeranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami) (w nanocząsteczkach lipidowych).

Moc	Opakowanie	Dawka(dawki)	Skład na dawkę
		Ampułko-strzykawki nie należy używać w celu podania części objętości 0,25 ml.	

Elasomeran to jednoniciowy, informacyjny RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzany z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na odpowiedniej matrycy DNA, kodujący białko kolca (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (wariant wyjściowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań

Dyspersja w kolorze białym do białawego (pH: 7,08,0).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Spikevax jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku 6 miesięcy i starszych w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirus SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W tabeli 2 podano informacje dotyczące dawkowania w zależności od mocy szczepionki Spikevax i rodzaju szczepienia.

Tabela 2. Schemat dawkowania szczepionki Spikevax w przypadku szczepienia podstawowego, trzeciej dawki u osób z poważnie obniżoną odpornością oraz dawek przypominających

Moc	Rodzaj szczepienia	Wiek	Dawka	Zalecenia
Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwa ń	Szczepienie podstawowe	Osoby w wieku 12 lat i starsze	2 (dwie) dawki (po 0,5 ml, zawierające 100 mikrogramów mRNA)	Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 28 dni od podania pierwszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).
		Dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat	2 (dwie) dawki (po 0,25 ml, zawierające 50 mikrogramów mRNA, co stanowi połowę dawki dla osób w wieku 12 lat i starszych stosowanej w szczepieniu	

Moc	Rodzaj szczepienia	Wiek	Dawka	Zalecenia
			podstawowym).	
	Trzecia dawka u osób z poważnie obniżoną odpornością	Osoby w wieku 12 lat i starsze	1 (jedna) dawka po 0,5 ml, zawierająca 100 mikrogramów mRNA	Trzecią dawkę można podać po upływie co najmniej 28 dni od podania drugiej dawki (patrz punkt 4.4).
		Dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat	1 (jedna) dawka 0,25 ml, zawierająca 50 mikrogramów mRNA	
	Dawka przypominająca	Osoby w wieku 12 lat i starsze	1 (jedna) dawka 0,25 ml, zawierająca 50 mikrogramów mRNA	Spikevax można stosować jako dawkę przypominającą u osób w wieku 12 lat i starszych, które otrzymały cykl szczepienia podstawowego szczepionką Spikevax lub cykl szczepienia podstawowego inną szczepionką mRNA lub szczepionką wykorzystującą wektor adenowirusowy, po upływie co najmniej 3 miesięcy od zakończenia cyklu szczepienia podstawowego (patrz punkt 5.1).
Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań oraz Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce	Szczepienie podstawowe†	Dzieci w wieku od 6 do 11 lat	2 (dwie) dawki (po 0,5 ml, zawierające po 50 mikrogramów mRNA)	Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 28 dni od podania pierwszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).
		Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat	2 (dwie) dawki (po 0,25 ml, zawierające po 25 mikrogramów mRNA, co stanowi połowę dawki dla dzieci w wieku 6 lat do 11 lat stosowanej w ramach szczepienia podstawowego)*	

Moc	Rodzaj szczepienia	Wiek	Dawka	Zalecenia
	Trzecia dawka u osób z poważnie obniżoną odpornością†‡	Dzieci w wieku od 6 do 11 lat	1 (jedna) dawka 0,5 ml, zawierająca 50 mikrogramów mRNA	Trzecią dawkę można podać po upływie co najmniej 28 dni od podania drugiej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).
		Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat	1 (jedna) dawka 0,25 ml, zawierająca 25 mikrogramów mRNA*	
	Dawka przypominająca	Osoby w wieku 12 lat i starsze	1 (jedna) dawka 0,5 ml, zawierająca 50 mikrogramów mRNA	Spikevax można stosować jako dawkę przypominającą u osób w wieku 6 lat i starszych, które otrzymały cykl szczepienia podstawowego szczepionką Spikevax lub cykl szczepienia podstawowego inną szczepionką mRNA lub szczepionką wykorzystującą wektor adenowirusowy, po upływie co najmniej 3 miesięcy od zakończenia cyklu szczepienia podstawowego (patrz punkt 5.1).
		Dzieci w wieku od 6 do 11 lat	1 (jedna) dawka 0,25 ml, zawierająca 25 mikrogramów mRNA*	

*Ampułko-strzykawki nie należy używać w celu podania części objętości 0,25 ml.

†W przypadku szczepienia podstawowego u osób w wieku 12 lat i starszych należy użyć fiolki o mocy 0,2 mg/ml.

‡W przypadku trzeciej dawki u osób w wieku 12 lat i starszych z poważnie obniżoną odpornością należy użyć fiolki o mocy 0,2 mg/ml.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Spikevax u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać domięśniowo. Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny lub u niemowląt i małych dzieci przednio-boczna część uda.

Nie wolno podawać tej szczepionki donaczyniowo, podskórnie ani śródskórnie.

Nie należy mieszać tej szczepionki z żadnymi innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, przygotowania i utylizacji szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych u osób, które otrzymały szczepionkę Spikevax. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnych dawek szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po pierwszej dawce Spikevax.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Spikevax istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia.

Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej u młodszych osób płci męskiej i częściej po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką (patrz punkt 4.8).

Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków dochodzi do wyzdrowienia. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku ze szczepieniem mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja albo reakcje związane ze stresem jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Choroby współistniejące

Należy odroczyć szczepienie u osób, u których występuje ciężka choroba przebiegająca z gorączką albo u których występuje ostre zakażenie. Występowanie łagodnego zakażenia i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do odroczenia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, należy zachować ostrożność w przypadku podawania szczepionki osobom przyjmującym leki przeciwzakrzepowe albo u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Zaostrzenia zespołu przeziakania włóściczek

W pierwszych dniach po podaniu szczepionki Spikevax zgłoszono kilka przypadków zaostrzeń zespołu przeziakania włóściczek (ang. capillary leak syndrome, CLS). Osoby należące do personelu medycznego powinny znać objawy przedmiotowe i podmiotowe CLS, aby móc szybko rozpoznać tę chorobę i rozpocząć jej leczenie. U osób z CLS wywiadzie planowanie szczepień należy przeprowadzić we współpracy z odpowiednimi lekarzami specjalistami.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, i może być mniejsza.

Zalecenia rozważenia podania trzeciej dawki osobom z poważnie obniżoną odpornością (patrz punkt 4.2) jest oparte na ograniczonych dowodach serologicznych pochodzących od osób z obniżoną odpornością po przeszczepieniu narządu litego.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia skuteczności szczepionki

Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed wpływem co najmniej 14 dni od otrzymania drugiej dawki szczepionki. Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, Spikevax może nie zapewniać ochrony wszystkim osobom, które przyjmą szczepionkę.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wysokodawkowa szczepionka czterowalentna przeciw grypie może być podawana jednocześnie ze szczepionką Spikevax.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane obserwacyjne dotyczące dużej liczby kobiet w ciąży zaszczepionych szczepionką Spikevax w drugim i trzecim trymestrze nie wykazały zwiększenia negatywnego wpływu na przebieg ciąży. Chociaż dane dotyczące przebiegu ciąży po szczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produkt Spikevax może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę Spikevax u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po szczepieniu nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt Spikevax może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spikevax nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Osoby dorosłe

Bezpieczeństwo szczepionki Spikevax oceniano w trwającym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III zaślepionym dla obserwatora, prowadzonym w Stanach Zjednoczonych, do którego włączono 30 351 uczestników w wieku 18 lat i starszych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Spikevax (n = 15 185) lub placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Średni wiek populacji w czasie szczepienia wynosił 52 lata (przedział od 18 do 95); 22 831 (75,2%) uczestników było w wieku 18 do 64 lat, a 7 520 (24,8%) uczestników było w wieku 65 lat i starsi.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (92%), zmęczenie (70%), ból głowy (64,7%), ból mięśni (61,5%), ból stawów (46,4%), dreszcze (45,4%), nudności/wymioty (23%), obrzęk/tkliwość pod pachą (19,8%), gorączka (15,5%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (14,7%) i zaczerwienienie (10%). Działania niepożądane miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z j podeszłym wiekiem uczestników.

Ogólnie niektóre działania niepożądane występowały częściej w młodszych grupach wiekowych: częstość występowania obrzęku/tkliwości pod pachą, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni, bólu stawów, dreszczy, nudności/wymiotów i gorączki była większa u osób dorosłych w wieku od 18 do <65 lat niż u osób w wieku 65 lat i starszych. Miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane były zgłaszane częściej po podaniu Dawki 2 niż po podaniu Dawki 1.

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki Spikevax u młodzieży zgromadzono w ramach trwającego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy II/III zaślepionego dla obserwatora, złożonego z wielu części, prowadzonego w Stanach Zjednoczonych. Pierwsza część tego badania prowadzona była z udziałem 3 726 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki Spikevax (n = 2 486) albo placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Charakterystyka demograficzna uczestników, którzy przyjęli szczepionkę Spikevax, i uczestników, którzy przyjęli placebo, była podobna.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (97%), ból głowy (78%), zmęczenie (75%), ból mięśni (54%), dreszcze (49%), obrzęk/tkliwość pod pachą (35%), ból stawów (35%), nudności/wymioty (29%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (28%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (26%) i gorączka (14%).

Badanie to przeszło następnie w etap badania fazy II/III prowadzonego metodą otwartej próby, w którym 1346 uczestników w wieku od 12 do 17 lat otrzymało dawkę przypominającą szczepionki Spikevax co najmniej 5 miesięcy po drugiej dawce cyklu szczepienia podstawowego. W części badania prowadzonej metodą otwartej próby nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki Spikevax u dzieci zebrano w ramach trwającego, dwuczęściowego, randomizowanego badania klinicznego fazy II/III zaślepionego dla obserwatora, prowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (NCT04796896). Część 1 jest fazą otwartą badania, mającą na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania, wybór dawki i ocenę immunogenności oraz obejmującą 380 uczestników w wieku od 6 lat do 11 lat, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę (0,25 ml) szczepionki Spikevax. Część 2 jest fazą kontrolowaną placebo, mającą na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania oraz obejmującą 4 016 uczestników w wieku od 6 lat do 11 lat, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (0,25 ml) szczepionki Spikevax (n = 3 012) lub placebo (n = 1 004). Żaden z uczestników części 1 nie uczestniczył w części 2. Charakterystyka demograficzna była podobna wśród uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Spikevax, i tych, którzy otrzymali placebo.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 6 lat do 11 lat po podaniu cyklu szczepienia podstawowego (w Części 2) były: ból w miejscu wstrzyknięcia (98,4%), zmęczenie (73,1%), ból głowy (62,1%), ból mięśni (35,3%), dreszcze (34,6%), nudności/wymioty (29,3%), obrzęk/tkliwość pod pachą (27,0%), gorączka (25,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (24,0%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (22,3%) i ból stawów (21,3%).

Protokół badania został zmieniony w celu dodania fazy prowadzonej metodą otwartej próby oceniającej podanie dawki przypominającej, z udziałem 1294 uczestników w wieku od 6 do 11 lat, którzy otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Spikevax co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce cyklu szczepienia podstawowego. W części badania prowadzonego metodą otwartej próby nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancję, reaktywność i skuteczność szczepionki Spikevax oceniano w trwającym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II/III zaślepionym dla obserwatora, prowadzonym w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. W badaniu wzięło udział

10 390 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 11 lat, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Spikevax (n = 7 798) lub placebo (n = 2 592).

Do badania włączono dzieci w 3 grupach wiekowych: od 6 lat do 11 lat; od 2 lat do 5 lat oraz od 6 miesięcy do 23 miesięcy. W tym badaniu pediatrycznym wzięło udział 6 388 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Spikevax (n = 4791) lub placebo (n = 1 597). Charakterystyka demograficzna była podobna wśród uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Spikevax, i tych, którzy otrzymali placebo.

W tym badaniu klinicznym działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy po podaniu cyklu szczepienia podstawowego były: drażliwość/płacz (81,5%), ból w miejscu wstrzyknięcia (56,2%), senność (51,1%), utrata łaknienia (45,7%), gorączka (21,8%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (18,4%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (17,9%) i obrzęk/tkliwość pod pachą (12,2%).

Działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 24 do 36 miesięcy po podaniu cyklu szczepienia podstawowego były: ból w miejscu wstrzyknięcia (76,8%), drażliwość/płacz (71,0%), senność (49,7%), utrata łaknienia (42,4%), gorączka (26,1%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (17,9%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (15,7%) i obrzęk/tkliwość pod pachą (11,5%).

Działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 37 miesięcy do 5 lat po podaniu cyklu szczepienia podstawowego były: ból w miejscu wstrzyknięcia (83,8%), zmęczenie (61,9%), ból głowy (22,9%), ból mięśni (22,1%), gorączka (20,9%), dreszcze (16,8%), nudności/wymioty (15,2%), obrzęk/tkliwość pod pachą (14,3%), ból stawów (12,8%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (9,5%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (8,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa jest oparty na danych uzyskanych w ramach kilku kontrolowanych placebo badań klinicznych:

- 30 351 osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat;
- 3 726 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat;
- 4 002 dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat;
- 6 388 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat;
- oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Zgłaszane działania niepożądane uporządkowano zgodnie z poniższą częstością występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (tabela 3).

Tabela 3: Działania niepożądane zaobserwowane w ramach badań klinicznych dotyczących szczepionki Spikevax i po jej wprowadzeniu do obrotu u dzieci i osób w wieku 6 miesięcy i starszych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Limfadenopatia*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Anafilaksja Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszone łaknienie†
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość/płacz‡
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy Senność‡
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego‡ Niedoczulica Parestezje
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności/wymioty
	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha§
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka¶
	Częstość nieznana	Rumień wielopostaciowy Pokrzywka mechaniczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni Ból stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie Dreszcze Gorączka Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia Wysypka w miejscu wstrzyknięcia Opóźniona reakcja w miejscu wstrzyknięcia♣
	Niezbyt często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	Obrzęk twarzy♥
	Częstość nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę

*Limfadenopatię obserwowano w postaci limfadenopatii pod pachą po tej samej stronie co miejsce wstrzyknięcia.

W niektórych przypadkach obejmowała ona również inne węzły chłonne (np. szyjne, nadobojczykowe).

† Obserwowane u dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 5 lat).

‡ W okresie obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa zgłoszono przypadki ostrego obwodowego porażenia nerwu twarzowego u trzech uczestników przyjmujących Spikevax oraz u jednego uczestnika z grupy przyjmującej placebo. Zaburzenia pojawiły się u uczestników z grupy przyjmującej szczepionkę po 22 dniach, 28 dniach i 32 dniach od przyjęcia drugiej dawki.

§ Ból brzucha obserwowano u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 11 lat): 0,2% w grupie otrzymującej szczepionkę Spikevax i 0% w grupie otrzymującej placebo.

¶ Obserwowane przypadki pokrzywki występowały albo szybko (w ciągu kilku dni po szczepieniu), albo były opóźnione w czasie (pojawiały się do około dwóch tygodni po szczepieniu).

#Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

♣ Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 9 dni po pierwszym wstrzyknięciu oraz 11 dni po drugim wstrzyknięciu. Mediana czasu trwania wynosiła 4 dni po pierwszym wstrzyknięciu oraz 4 dni po drugim wstrzyknięciu.

♥ Zgłoszono dwa przypadki ciężkiego obrzęku twarzy u osób, które wcześniej otrzymały wstrzyknięcia wypełniaczy dermatologicznych. Wystąpienie obrzęku zgłaszano odpowiednio w dniu 1 i dniu 3 po dniu szczepienia.

Profil reaktywności i bezpieczeństwa u 343 osób otrzymujących Spikevax z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym był podobny do obserwowanego w populacji z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Osoby dorosłe (dawka przypominająca)

Bezpieczeństwo stosowania, reaktywność i immunogenność dawki przypominającej szczepionki Spikevax są oceniane w trwającym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II zaślepionym dla obserwatora, prowadzonym w celu potwierdzenia dawki, z udziałem uczestników w wieku 18 lat i starszych (NCT04405076). W tym badaniu 198 uczestników przyjęło dwie dawki (0,5 ml; 100 mikrogramów w odstępie 1 miesiąca) szczepionki Spikevax w ramach cyklu szczepienia podstawowego. W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby 167 z tych uczestników przyjęło jedną dawkę przypominającą (0,25 ml; 50 mikrogramów) po upływie co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia drugiej dawki szczepienia podstawowego. Profil zgłaszanych działań niepożądanych dla dawki przypominającej (0,25 ml; 50 mikrogramów) był podobny do profilu uzyskanego po drugiej dawce szczepienia podstawowego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Spikevax jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych oszacowano zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Spikevax. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 1,316 (95% CI: 1,299; 1,333) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 1,88 (95% CI: 0,956; 2,804) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego oraz podać numer serii/Lot, jeśli jest dostępny.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności życiowych i ewentualnie zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw COVID-19, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Spikevax (elasomeran) zawiera mRNA zawarty w nanocząsteczkach lipidowych. mRNA koduje pełnej długości białko kolca wirusa SARS-CoV-2 zmodyfikowane za pomocą 2 substytucji proliny w domenie powtórzenia heptadowego 1 (S-2P) w celu uzyskania stabilizacji białka kolca w konformacji przedfuzyjnej. Po wstrzyknięciu domięśniowym komórki w miejscu wstrzyknięcia wchłaniają nanocząsteczki lipidowe, co skutkuje dostarczeniem sekwencji mRNA do komórek w celu translacji i biosyntezy białka. Dostarczone mRNA nie dostaje się do jądra komórkowego ani nie oddziałuje z genomem, jest niezdolne do replikacji, a jego ekspresja jest przejściowa. Ulegające ekspresji, związane z błoną białko kolca wirusa SARS-CoV-2 jest następnie rozpoznawane przez komórki odpornościowe jako obcy antygen. Wywołuje to odpowiedzi ze strony zarówno limfocytów T, jak i limfocytów B, prowadząc do wytworzenia przeciwciał neutralizujących, które mogą przyczyniać się do ochrony przed COVID-19.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna u osób dorosłych

Badanie z udziałem osób dorosłych było randomizowanym, kontrolowanym placebo, zaślepionym dla obserwatora badaniem klinicznym fazy III (NCT04470427), w którym nie mogli brać udziału uczestnicy z obniżoną odpornością oraz uczestnicy otrzymujący leki immunosupresyjne w ciągu 6 miesięcy, kobiety w ciąży oraz uczestnicy ze stwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Uczestnicy z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) nie zostali wyłączeni z badania. Szczepionki przeciwko grypie mogły być podawane 14 dni przed albo 14 dni po podaniu jakiegokolwiek dawki Spikevax. Wymagano również, aby uczestnicy przestrzegali minimalnego odstępu czasowego wynoszącego 3 miesiące po otrzymaniu produktów z krwi/osocza albo immunoglobulin przed przystąpieniem do badania w celu otrzymania dawki placebo albo Spikevax.

Obserwacji pod kątem wystąpienia choroby COVID-19 poddawano łącznie 30 351 uczestników przez okres o medianie 92 dni (zakres: 1–122).

Populacja objęta główną analizą skuteczności (nazywana zbiorem analizy zgodnej z protokołem) obejmowała 28 207 uczestników, którzy przyjęli Spikevax (n = 14 134) albo placebo (n = 14 073) i uzyskali ujemny wynik badania w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w punkcie początkowym. Populacja uczestników badania zgodna z protokołem obejmowała 47,4% kobiet, 52,6% mężczyzn, 79,5% osób rasy białej, 9,7% Afroamerykanów, 4,6% Azjatów oraz 6,2% innych. 19,7% uczestników zidentyfikowano jako Latynosów albo Latinoamerykanów. Mediana wieku uczestników wynosiła 53 lata (zakres 18–94 lata). Dopuszczalny był przedział czasowy podania drugiej dawki od -7 do +14 dni w celu dopuszczenia do populacji zgodnej z protokołem (planowane podanie w dniu 29). Łącznie 98% uczestników, którym podano szczepionkę, otrzymało drugą dawkę w okresie od 25 do 35 dni po przyjęciu pierwszej dawki (co przypada w okresie od -3 do +7 dni względem 28-dniowego odstępu).

Przypadki wystąpienia COVID-19 były potwierdzane metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT PCR) oraz przez Kliniką Komisję Rozstrzygającą. Ogólną skuteczność szczepionki oraz w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Analiza skuteczności szczepionki: potwierdzone przypadki COVID-19[#], które wystąpiły po upływie 14 dni od podania drugiej dawki, niezależnie od stopnia nasilenia – PPS

Grupa wiekowa (lata)	Spikevax			Placebo			Skuteczność szczepionki w % (95% przedział ufności)*
	Uczestnicy N	Przypadki COVID-19 N	Częstość występowania COVID-19 na 1000 osobołat	Uczestnicy N	Przypadki COVID-19 n	Częstość występowania COVID-19 na 1000 osobołat	
Ogółem (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
Od 18 do <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)
Od ≥65 do <75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE; 100)

COVID-19: objawowa postać COVID-19 wymagająca dodatniego wyniku badania metodą RT-PCR i występowania co najmniej dwóch objawów ogólnoustrojowych albo jednego objawu ze strony układu oddechowego. Przypadki występujące po upływie 14 dni od podania drugiej dawki.

*Skuteczność szczepionki i 95% przedział ufności wyznaczono na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

** Przedziału ufności nie skorygowano pod kątem wielokrotnych powtórzeń. Analizy statystyczne skorygowane pod kątem wielokrotnych powtórzeń przeprowadzono w analizie doraźnej obejmującej mniej przypadków COVID-19, która nie jest zgłaszana w niniejszym dokumencie.

Wśród wszystkich uczestników w zbiorze analizy zgodnej z protokołem w grupie przyjmującej szczepionkę nie zgłoszono żadnych przypadków COVID-19 o ciężkim nasileniu, natomiast w grupie przyjmującej placebo zgłoszono 30 przypadków na 185 (16%). Spośród 30 uczestników z chorobą o ciężkim nasileniu 9 osób hospitalizowano, 2 zostały przyjęte na oddział intensywnej opieki medycznej. Większość pozostałych ciężkich przypadków spełniała jedynie kryterium wysycenia tlenem (SpO2) dla ciężkiej postaci choroby ($\leq 93\%$ w powietrzu otoczenia).

Skuteczność Spikevax w zakresie zapobiegania COVID-19, bez względu na wcześniejsze zakażenie SARS-CoV-2 (określane na podstawie badania serologicznego i badania próbki z wymazu NP w punkcie wyjściowym) w ciągu 14 dni po podaniu Dawki 2 wynosiła 93,6% (95% CI: 88,6; 96,5).

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci czy przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Immunogenność u osób dorosłych – po podaniu dawki przypominającej (0,25 ml; 50 mikrogramów)
Bezpieczeństwo stosowania, reaktywność i immunogenność dawki przypominającej szczepionki Spikevax są oceniane w trwającym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy II zaślepionym dla obserwatora, prowadzonym w celu potwierdzenia dawki, z udziałem uczestników w wieku 18 lat i starszych (NCT04405076). W tym badaniu 198 uczestników przyjęło dwie dawki (0,5 ml; 100 mikrogramów, w odstępie 1 miesiąca) szczepionki Spikevax w ramach cyklu szczepienia podstawowego. W fazie prowadzonej metodą otwartej próby 149 z tych uczestników (zbiór analizy zgodnej z protokołem) przyjęło jedną dawkę przypominającą (0,25 ml; 50 mikrogramów) po upływie co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia drugiej dawki szczepienia podstawowego. Wykazano, że pojedyncza dawka przypominająca (0,25 ml; 50 mikrogramów) pozwoliła uzyskać średnią geometryczną krotności wzrostu przeciwciał neutralizujących (ang. geometric mean fold rise, GMFR)

wynoszącą 12,99 (95% CI: 11,04; 15,29), , porównując wartości przed podaniem dawki przypominającej z wartością po upływie 28 dni od podania dawki przypominającej. GMFR przeciwciał neutralizujących wynosiła 1,53 (95% CI: 1,32; 1,77) w przypadku porównania wartości po upływie 28 dni od podania dawki 2 (cykl podstawowy) z wartością po upływie 28 dni od podania dawki przypominającej.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną dopuszczoną do obrotu szczepionką przeciw COVID-19 u osób dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność heterologicznej dawki przypominającej w postaci szczepionki Spikevax były badane w zainicjowanym przez badacza badaniu z udziałem 154 uczestników. Minimalny odstęp między cyklem szczepienia podstawowego szczepionką wektorową lub RNA przeciw COVID-19 a szczepieniem przypominającym szczepionką Spikevax wynosił 12 tygodni (zakres: od 12 tygodni do 20,9 tygodnia). Dawka stosowana w tym badaniu jako dawka przypominająca wynosiła 100 mikrogramów. Miano przeciwciał neutralizujących, mierzone testem neutralizacji pseudowirusa, oceniano w dniu 1 przed podaniem oraz w dniu 15 i dniu 29 po podaniu dawki przypominającej. Odpowiedź na dawkę przypominającą wykazano niezależnie od szczepienia podstawowego.

Dostępne są tylko dane krótkoterminowe dotyczące immunogenności; długoterminowa ochrona i pamięć immunologiczna są obecnie nieznane.

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność siedmiu szczepionek przeciw COVID-19 podawanych jako trzecia dawka (dawka przypominająca) w Wielkiej Brytanii

COV-BOOST jest wielośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy II zainicjowanym przez badacza, dotyczącym szczepienia przypominającego trzecią dawką szczepionki przeciw COVID-19 z podgrupą w celu zbadania szczegółowej immunologii. Uczestnikami badania były osoby dorosłe w wieku 30 lat lub starsze, w dobrym stanie zdrowia fizycznego (dopuszczalne były łagodne do umiarkowanych, dobrze kontrolowane choroby współistniejące), które otrzymały dwie dawki szczepionki firmy Pfizer-BioNTech lub Oxford-AstraZeneca (pierwszą dawkę w grudniu 2020, styczniu 2021 lub lutym 2021), a w momencie włączenia do badania upłynęło co najmniej 84 dni od drugiej dawki. Szczepionka Spikevax wzmocniła reakcje przeciwciał i neutralizacji i była dobrze tolerowana niezależnie od cyklu szczepienia podstawowego. Dawka stosowana w tym badaniu jako dawka przypominająca wynosiła 100 mikrogramów. Miano przeciwciał neutralizujących, mierzone testem neutralizacji pseudowirusa, oceniano w dniu 28 po podaniu dawki przypominającej.

Przeciwciała neutralizujące przeciw wariantowi B.1.617.2 (Delta) u osób dorosłych przed przyjęciem i po przyjęciu dawki przypominającej

Wyniki testu neutralizacji pseudowirusa (PsVNA) przeciw wariantowi B.1.617.2 (Delta) oznaczonego przed podaniem dawki przypominającej i w dniu 29 po podaniu dawki przypominającej wykazały, że podanie dawki przypominającej szczepionki Spikevax (0,25 ml; 50 mikrogramów) osobom dorosłym spowodowało 17-krotny wzrost przeciwciał neutralizujących przeciw wariantowi Delta w porównaniu z poziomem przed podaniem dawki przypominającej (GMFR = 17,28; 95% CI: 14,38, 20,77; n = 295).

Skuteczność kliniczna u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat

Badanie z udziałem młodzieży to trwające, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy II/III zaślepienie dla obserwatora (NCT04649151), mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania, reaktywności i skuteczności szczepionki Spikevax u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Uczestnicy ze stwierdzonym w wywiadzie zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 byli wyłączeni z udziału w badaniu. Łącznie zrandomizowano 3 732 uczestników w stosunku 2:1 do grup przyjmujących dwie dawki szczepionki Spikevax albo placebo w postaci fizjologicznego roztworu soli w odstępie 1 miesiąca.

Drugorzędową analizę skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem 3 181 uczestników, którzy przyjęli dwie dawki szczepionki Spikevax (n = 2 139) albo placebo (n = 1 042) i uzyskali ujemny

wynik badania w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, należących do zbioru analizy zgodnej z protokołem. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie cech demograficznych ani wcześniej występujących dolegliwości zdrowotnych pomiędzy uczestnikami, którzy przyjęli szczepionkę Spikevax a uczestnikami, którzy przyjęli placebo.

Choroba COVID-19 była definiowana jako objawowa postać COVID-19 wymagająca dodatkowego wyniku badania metodą RT-PCR i występowania co najmniej dwóch objawów ogólnoustrojowych albo jednego objawu ze strony układu oddechowego. Przypadki, które wystąpiły po upływie 14 dni od podania drugiej dawki.

W grupie, która przyjęła szczepionkę Spikevax, nie wystąpiły żadne przypadki objawowej postaci COVID-19, a w grupie, która przyjęła placebo, stwierdzono 4 przypadki objawowej postaci COVID-19.

Immunogenność u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat – po szczepieniu podstawowym szczepionką Spikevax

Analizę pod kątem nie mniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) oceniającą miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 i odsetki odpowiedzi serologicznych po upływie 28 dni od podania drugiej dawki przeprowadzono w podzbiorach analizy immunogenności zgodnej z protokołem, które obejmowały młodzież w wieku od 12 do 17 lat (n = 340) w przypadku badania z udziałem młodzieży oraz uczestników w wieku od 18 do 25 lat (n = 296) w przypadku badania z udziałem osób dorosłych. W punkcie początkowym u uczestników nie stwierdzono dowodów immunologicznych ani wirusologicznych na wcześniejsze występowanie zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Stosunek średnich geometrycznych (ang. *geometric mean ratio*, GMR) mian przeciwciał neutralizujących u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat w porównaniu do osób w wieku od 18 do 25 lat wynosił 1,08 (95% przedział ufności: 0,94; 1,24). Różnica pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznych wynosiła 0,2% (95% przedział ufności: -1,8; 2,4). Kryteria nie mniejszej skuteczności (dolna granica 95% przedziału ufności dla GMR wynosząca > 0,67 i dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznych wynosząca >-10%) zostały spełnione.

Immunogenność u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat – po dawce przypominającej szczepionki Spikevax (szczepionka wyściowa)

Głównym celem oceny immunogenności w fazie badania obejmującej zastosowanie dawki przypominającej było przeprowadzenie wnioskowania statystycznego o skuteczności dawki przypominającej u uczestników w wieku od 12 do 17 lat poprzez porównanie odpowiedzi immunologicznych po podaniu dawki przypominającej (dzień 29) z odpowiedziami uzyskanymi po podaniu drugiej dawki cyklu szczepienia podstawowego (dzień 57) u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 25 lat) we wspomnianym wyżej badaniu z udziałem osób dorosłych. Skuteczność dawki przypominającej 50 mikrogramów szczepionki Spikevax była uznana za wykazaną na podstawie wnioskowania statystycznego, jeśli odpowiedzi immunologiczne po podaniu dawki przypominającej (średnia geometryczna stężenia [GMC] przeciwciał neutralizujących i odsetek odpowiedzi serologicznych [SRR]) spełniały wstępnie określone kryteria nie mniejszej skuteczności (zarówno dla GMC jak i SRR) w porównaniu z tymi, które zostały zmierzone po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego dawką 100 mikrogramów szczepionki Spikevax w podgrupie młodych dorosłych (w wieku od 18 do 25 lat) w głównym badaniu skuteczności u dorosłych.

W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby uczestnicy w wieku od 12 do 17 lat otrzymali pojedynczą dawkę przypominającą co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego (dwie dawki w odstępie 1 miesiąca). Podstawowa populacja do analizy immunogenności obejmowała 257 uczestników tego badania po dawce przypominającej oraz losowy podzbiór 295 uczestników z badania z udziałem młodych dorosłych (w wieku od ≥ 18 do ≤ 25 lat), którzy wcześniej ukończyli cykl szczepienia podstawowego składający się z dwóch dawek szczepionki Spikevax podanych w odstępie 1 miesiąca. Obie grupy uczestników włączonych do

analizy populacyjnej nie miały serologicznych lub wirusologicznych dowodów zakażenia SARS-CoV-2 odpowiednio przed pierwszą dawką cyklu szczepienia podstawowego i przed dawką przypominającą.

GMR wartości GMC dla dawki przypominającej dla młodzieży podanej w dniu 29 w porównaniu z młodymi dorosłymi: GMR w dniu 57 wyniósł 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8), spełniając kryteria nie mniejszej skuteczności (tj. dolna granica 95% CI wynosząca $>0,667$ (1/1,5); estymator punktowy wynoszący $\geq 0,8$); różnica SRR wyniosła 0,7% (95% CI: 0,8; 2,4), spełniając kryteria nie mniejszej skuteczności (dolna granica 95% CI dla różnicy SRR wynosząca $>-10\%$).

W grupie 257 uczestników, wartość GMC przeciwciał neutralizujących przed podaniem dawki przypominającej (dzień 1 – podanie dawki przypominającej) wynosiła 400,4 (95% CI: 370,0; 433,4); a w dniu 29 od podania dawki przypominającej wartość GMC wynosiła 7 172,0 (95% CI: 6 610,4; 7 781,4). Zatem 29 dni po podaniu dawki przypominającej wartość GMC wzrosła około 18-krotnie w stosunku do wartości GMC przed podaniem dawki przypominającej, co świadczy o dużej sile działania dawki przypominającej u młodzieży. Wartość SRR wyniosła 100 (95% CI: 98,6; 100,0).

Ustalone w protokole badania kryteria spełnienia głównego celu oceny immunogenności zostały zatem spełnione, pozwalając na potwierdzenie skuteczności szczepionki na podstawie wnioskowania statystycznego z danych zgromadzonych w badaniu prowadzonym z udziałem osób dorosłych.

Skuteczność kliniczna u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat

Badanie pediatryczne jest trwającym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy II/III zaślepionym dla obserwatora, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania, reaktywności i skuteczności szczepionki Spikevax u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (NCT04796896). Uczestnicy ze stwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie zostali wykluczeni z badania. Łącznie 4 011 uczestników przydzielono losowo w proporcjach 3:1 do przyjęcia 2 dawek szczepionki Spikevax lub placebo w postaci fizjologicznego roztworu soli w odstępie 1 miesiąca.

Analizę wtórną skuteczności, oceniającą potwierdzone przypadki COVID-19 zgromadzone do daty odcięcia danych 10 listopada 2021 roku, przeprowadzono z uwzględnieniem 3 497 uczestników, którzy przyjęli dwie dawki (0,25 ml w miesiącu 0 i 1) szczepionki Spikevax ($n = 2 644$) albo placebo ($n = 853$) i uzyskali ujemny wynik badania w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, w zbiorze analizy zgodnej z protokołem. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie cech demograficznych pomiędzy uczestnikami, którzy przyjęli szczepionkę Spikevax a uczestnikami, którzy przyjęli placebo.

Choroba COVID-19 była definiowana jako objawowa postać COVID-19 wymagająca dodatniego wyniku badania metodą RT-PCR i występowania co najmniej dwóch 2 ogólnoustrojowych albo 1 objawu ze strony układu oddechowego. Przypadki występujące po upływie 14 dni od podania drugiej dawki.

W grupie otrzymującej szczepionkę Spikevax wystąpiły trzy przypadki COVID-19 (0,1%), a w grupie otrzymującej placebo wystąpiły cztery przypadki COVID-19 (0,5%).

Immunogenność u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat

Analizę oceniającą miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 i odsetki odpowiedzi serologicznych po upływie 28 dni od podania dawki 2 przeprowadzono w podzbiorze dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat ($n = 319$) w badaniu pediatrycznym i u uczestników w wieku od 18 do 25 lat ($n = 295$) w badaniu z udziałem osób dorosłych. W punkcie początkowym u uczestników nie stwierdzono dowodów immunologicznych ani wirusologicznych na wcześniejsze występowanie zakażenia wirusem SARS-CoV-2. GMR mian przeciwciał neutralizujących u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat w porównaniu z osobami w wieku od

18 do 25 lat wynosił 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Różnica w odsetku odpowiedzi serologicznych wynosiła 0,1% (95% CI: -1,9; 2,1). Kryteria nie mniejszej skuteczności (dolna granica 95% CI dla GMR wynosząca >0,67 i dolna granica 95% CI dla różnicy pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznych wynosząca >-10%) zostały spełnione.

Immunogenność u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat – po dawce przypominającej szczepionki Spikevax (szczepionka wyjściowa)

Głównym celem oceny immunogenności w fazie badania obejmującej zastosowanie dawki przypominającej było przeprowadzenie wnioskowania statystycznego o skuteczności dawki przypominającej u uczestników w wieku od 6 do 11 lat poprzez porównanie odpowiedzi immunologicznych po podaniu dawki przypominającej (dzień 29) z odpowiedziami uzyskanymi po podaniu drugiej dawki cyklu szczepienia podstawowego (dzień 57) u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 25 lat) we wspomnianym wyżej badaniu, w którym wykazano skuteczność na poziomie 93%. Skuteczność dawki przypominającej 25 mikrogramów szczepionki Spikevax była uznana za wykazaną na podstawie wnioskowania statystycznego, jeśli odpowiedzi immunologiczne po podaniu dawki przypominającej (średnia geometryczna stężenia [GMC] przeciwciał neutralizujących i odsetek odpowiedzi serologicznych [SRR]) spełniały wstępnie określone kryteria nie mniejszej skuteczności (zarówno dla GMC jak i SRR) w porównaniu z tymi, które zostały zmierzone po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego dawką 100 mikrogramów szczepionki Spikevax wśród podgrupy młodych dorosłych (w wieku od 18 do 25 lat) w głównym badaniu skuteczności u osób dorosłych.

W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby uczestnicy w wieku od 6 lat do 11 lat otrzymali pojedynczą dawkę przypominającą co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu cyklu szczepienia podstawowego (dwie dawki w odstępie 1 miesiąca). Podstawowa populacja do analizy immunogenności obejmowała 95 uczestników tego badania po dawce przypominającej będących w wieku od 6 lat do 11 lat oraz losowy podzbiór 295 uczestników z badania z udziałem młodych dorosłych, którzy wcześniej otrzymali dwie dawki szczepionki Spikevax podane w odstępie 1 miesiąca. Obie grupy uczestników włączonych do analizy populacyjnej nie miały serologicznych ani wirusologicznych dowodów zakażenia SARS-CoV-2 odpowiednio przed pierwszą dawką cyklu szczepienia podstawowego i przed dawką przypominającą.

U 95 uczestników, w 29 dniu od podania dawki przypominającej wartość GMC wynosiła 5 847,5 (95% CI: 4 999,6; 6 839,1). Wartość SRR wyniosła 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Przebadano stężenia przeciwciał neutralizujących w surowicy u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat z podgrupy oceny immunogenności zgodnej z protokołem, u których przed podaniem dawki przypominającej uzyskano ujemny wynik badania w kierunku zakażeniem SARS-CoV-2, i porównano z wartościami stężeń u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 25 lat). GMR wartości GMC dla dawki przypominającej podanej w dniu 29 w porównaniu z wartością GMC w dniu 57 u młodych dorosłych wyniósł 4,2 (95% CI: 3,5; 5,0), spełniając kryteria nie mniejszej skuteczności (tj. dolna granica 95% CI wynosząca >0,667); różnica SRR wyniosła 0,7% (95% CI: -3,5; 2,4), spełniając kryteria nie mniejszej skuteczności (dolna granica 95% CI dla różnicy SRR wynosząca >-10%).

Ustalone w protokole badania kryteria spełnienia głównego celu oceny immunogenności zostały zatem spełnione, pozwalając na potwierdzenie skuteczności dawki przypominającej szczepionki na podstawie wnioskowania statystycznego. Żywa reakcja pamięci immunologicznej widoczna w ciągu 4 tygodni od podania dawki przypominającej jest dowodem na silne pobudzenie odporności wywołane przez cykl szczepienia podstawowego szczepionką Spikevax.

Przeciwciała neutralizujące przeciw wariantowi B.1.617.2 (Delta) u dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat
Próbki surowicy podzbioru immunogenności zgodnej z protokołem (n = 134) w trwającym badaniu pediatrycznym, uzyskane na początku i w dniu 57, były badane testem PsVNA opartym na wariacie B.1.617.2 (Delta). U dzieci w wieku od 6 lat do 11 lat GMFR od wartości początkowej do dnia 57 wynosił 81,77 (95% CI: 70,38; 95,00) dla wariantu Delta (mierzonego za pomocą PsVNA). Ponadto 99,3% dzieci spełniło definicję odpowiedzi serologicznej.

Skuteczność kliniczna u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancję, reaktywność i skuteczność szczepionki Spikevax oceniano w trwającym, badaniu fazy II/III z udziałem zdrowych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat. Do badania włączono dzieci w 3 grupach wiekowych: od 6 lat do 11 lat; od 2 lat do 5 lat oraz od 6 miesięcy do 23 miesięcy.

Opisową analizę skuteczności, oceniającą potwierdzone przypadki COVID-19 zgromadzone do daty odcięcia danych 21 lutego 2022 roku, przeprowadzono z uwzględnieniem 5 476 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy przyjęli dwie dawki (w miesiącu 0 i 1) szczepionki Spikevax (n = 4 105) albo placebo (n = 1 371) i uzyskali ujemny wynik badania w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w punkcie początkowym (jest to zbiór analizy skuteczności zgodnej z protokołem). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie cech demograficznych pomiędzy uczestnikami, którzy przyjęli szczepionkę Spikevax a uczestnikami, którzy przyjęli placebo.

Mediana czasu obserwacji kontrolnej pod kątem skuteczności po podaniu dawki 2 wyniosła 71 dni w przypadku uczestników w wieku od 2 lat do 5 lat oraz 68 dni w przypadku uczestników w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy.

Skuteczność szczepionki w tym badaniu obserwowano w okresie, gdy wariant B.1.1.529 (Omicron) był wariantem dominującym.

Skuteczność szczepionki (ang. vaccine efficacy, VE) w części 2 w obrębie zbioru analizy skuteczności zgodnej z protokołem dla przypadków COVID-19 14 dni lub więcej po przyjęciu dawki 2, przy użyciu „definicji przypadku COVID-19 P301” (tj. definicji zastosowanej w głównym badaniu skuteczności z udziałem osób dorosłych) wyniosła 46,4% (95% CI: 19,8; 63,8) u dzieci w wieku od 2 lat do 5 lat oraz 31,5% (95% CI: -27,7; 62,0) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy.

Immunogenność u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat

W przypadku dzieci w wieku od 2 lat do 5 lat porównanie odpowiedzi przeciwciał neutralizujących w dniu 57 w części 2 podzbioru analizy immunogenności zgodnej z protokołem (n = 264; 25 mikrogramów) z odpowiedziami u młodych dorosłych (n = 295; 100 mikrogramów) wykazało GMR równe 1,014 (95% CI: 0,881; 1,167), co oznacza spełnianie kryteriów nie mniejszej skuteczności (tj. dolna granica 95% CI dla $GMR \geq 0,67$; oszacowanie punktowe $\geq 0,8$). Średnia geometryczna zakresu wzrostu (GMFR) od punktu początkowego do dnia 57 u tych dzieci wyniosła 183,3 (95% CI: 164,03; 204,91). Różnica w odsetku odpowiedzi serologicznych (ang. seroresponse rates, SRR) między dziećmi a młodymi dorosłymi wyniosła -0,4% (95% CI: -2,7%; 1,5%), również spełniając kryteria nie mniejszej skuteczności (dolna granica 95% CI różnicy w SRR $> -10\%$).

W przypadku niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy porównanie odpowiedzi przeciwciał neutralizujących w dniu 57 w części 2 podzbioru analizy immunogenności zgodnie z protokołem (n = 230; 25 mikrogramów) z odpowiedziami u młodych dorosłych (n = 295; 100 mikrogramów) wykazało GMR równe 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470), co oznacza spełnianie kryteriów nie mniejszej skuteczności (tj. dolna granica 95% CI dla $GMR \geq 0,67$; oszacowanie punktowe $\geq 0,8$). Różnica w odsetku SRR między niemowlętami/małymi dziećmi a młodymi dorosłymi wyniosła 0,7% (95% CI: -1,0%; 2,5%), również spełniając kryteria nie mniejszej skuteczności (dolna granica 95% CI różnicy w SRR $> -10\%$).

W związku z tym wcześniej określone kryteria osiągnięcia pierwszorzędowego celu immunogenności zostały spełnione w obu grupach wiekowych, co pozwala na uznanie skuteczności dawki 25 mikrogramów zarówno u dzieci w wieku od 2 lat do 5 lat, jak i niemowląt i małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy (tabele 5 i 6).

Tabela 5. Zestawienie stosunków średnich geometrycznych stężeń i odsetków odpowiedzi serologicznej – porównanie osób w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy z uczestnikami w wieku od 18 lat do 25 lat – zbiór analizy immunogenności zgodnej z protokołem

		Od 6 miesięcy do 23 miesięcy n = 230	Od 18 lat do 25 lat n = 291	Od 6 miesięcy do 23 miesięcy/ od 18 lat do 25 lat	
Test	Punkt czasowy	GMC (95%CI)*	GMC (95%CI)*	Stosunek GMC (95% CI) ^a	Osiągnięcie celu nie mniejszej skuteczności (T/N) ^b
Test neutralizacji SARS-CoV-2 ^c	28 dni po dawce 2	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	T
		Odsetek odpowiedzi serologicznej (%) (95% CI)^d	Odsetek odpowiedzi serologicznej (%) (95% CI)^d	Różnica pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznej (95% CI)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = średnia geometryczna stężenia

n = liczba uczestników z kompletnymi danymi w punkcie początkowym i w dniu 57

* Dla wartości przeciwciał poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. the lower limit of quantification, LLOQ) przyjmowano wartość 0,5 x LLOQ. W przypadku wartości powyżej górnej granicy oznaczalności (ang. upper limit of quantification, ULOQ) stosowano ULOQ, jeśli rzeczywiste wartości nie były dostępne.

^a Wartości przeciwciał poddane transformacji logarytmicznej analizowano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) ze zmienną grupy (uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 5 lat oraz młodzi dorośli) jako efektu stałego. Uzyskane średnie najmniejszych kwadratów (ang. least squares, LS), różnica średnich LS i 95% CI przekształcono ponownie do oryginalnej skali.

^b Kryteria nie mniejszej skuteczności uznawano za spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla stosunku GMC jest większa niż 0,67, a oszacowaniem punktowe >0,8 oraz gdy dolna granica dwustronnego 95% CI dla różnicy pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznej jest większa niż -10%, a oszacowanie punktowe >-5%.

^c Ostateczne średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMC) w AU/ml określono przy użyciu testu mikroneutralizacji SARS-CoV-2.

^d Wywołaną przez szczepionkę odpowiedź serologiczną, czyli zmianę stężenia swoistych przeciwciał neutralizujących przeciw RVP SARS-CoV-2 u pacjenta, zdefiniowano w protokole jako zmianę od wartości poniżej LLOQ do wartości równej lub większej niż 4 x LLOQ albo jako co najmniej 4-krotne zwiększenie, jeśli wartość w punkcie wyjściowym jest równa lub większa niż LLOQ. 95% CI odpowiedzi serologicznej obliczany przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

^e 95% CI różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznej obliczany przy użyciu granic ufności (wyniku) Miettinen-Nurminen.

Tabela 6. Zestawienie stosunków średnich geometrycznych stężeń i odsetków odpowiedzi serologicznej – porównanie osób w wieku od 2 lat do 5 lat z uczestnikami w wieku od 18 lat do 25 lat – zbiór analizy immunogenności zgodnej z protokołem

		Od 2 lat do 5 lat n = 264	Od 18 lat do 25 lat n = 291	Od 2 lat do 5 lat/ od 18 lat do 25 lat	
Test	Punkt czasowy	GM C (95% CI)*	GMC (95% CI)*	Stosunek GMC (95% CI) ^a	Osiągnięcie celu nie mniejszej skuteczności (T/N) ^b
Test neutralizacji SARS-CoV-2 ^c	28 dni po dawce 2	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	T
		Odsetek odpowiedzi serologicznej (%) (95% CI)^d	Odsetek odpowiedzi serologicznej (%) (95% CI)^d	Różnica pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznej (95% CI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = średnia geometryczna stężenia

n = liczba uczestników z kompletnymi danymi w punkcie początkowym i w dniu 57

* Dla wartości przeciwciał poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. the lower limit of quantification, LLOQ) przyjmowano wartość 0,5 x LLOQ. W przypadku wartości powyżej górnej granicy oznaczalności (ang. upper limit of quantification, ULOQ) stosowano ULOQ, jeśli rzeczywiste wartości nie były dostępne.

^a Wartości przeciwciał poddane transformacji logarytmicznej analizowano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) ze zmienną grupy (uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 5 lat oraz młodzi dorośli) jako efektu stałego. Uzyskane średnie najmniejszych kwadratów (ang. least squares, LS), różnica średnich LS i 95% CI przekształcono ponownie do oryginalnej skali.

^b Kryteria nie mniejszej skuteczności uznawano za spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla stosunku GMC jest większa niż 0,67, a oszacowaniem punktowe >0,8 oraz gdy dolna granica dwustronnego 95% CI dla różnicy pomiędzy odsetkami odpowiedzi serologicznej jest większa niż -10%, a oszacowanie punktowe >-5%.

^c Ostateczne średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMC) w AU/ml określono przy użyciu testu mikroneutralizacji SARS-CoV-2.

^d Wywołaną przez szczepionkę odpowiedź serologiczną, czyli zmianę stężenia swoistych przeciwciał neutralizujących przeciw RVP SARS-CoV-2 u pacjenta, zdefiniowano w protokole jako zmianę od wartości poniżej LLOQ do wartości równej lub większej niż 4 x LLOQ albo jako co najmniej 4-krotne zwiększenie, jeśli wartość w punkcie wyjściowym jest równa lub większa niż LLOQ. 95% CI odpowiedzi serologicznej obliczany przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

^e 95% CI różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznej obliczany przy użyciu granic ufności (wyniku) Miettinen-Nurminen.

Osoby w podeszłym wieku

Spikevax oceniano z udziałem osób w wieku 6 miesięcy i starszych, w tym 3 768 uczestników w wieku 65 lat i starszych. Skuteczność Spikevax była taka sama w przypadku uczestników w podeszłym wieku (≥65 lat) i młodszych uczestników dorosłych (18–64 lata).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań Spikevax w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w celu zapobiegania chorobie COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

Badania toksyczności ogólnej zostały przeprowadzone na szczurach (otrzymywały co 2 tygodnie domięśniowo do 4 dawek przekraczających dawkę stosowaną u ludzi). Obserwowano przejściowe i odwracalne przypadki obrzęku i rumienia w miejscu wstrzyknięcia, jak również przejściowe zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (w tym wzrost stężenia eozynofików, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji i fibrynogenu). Uzyskane wyniki sugerują niską potencjalną toksyczność dla ludzi.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Przeprowadzono badania genotoksyczności *in vitro* oraz *in vivo* dotyczące nowego składnika lipidowego SM-102, zastosowanego w szczepionce. Uzyskane wyniki sugerują niską potencjalną genotoksyczność dla ludzi. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję 0,2 ml szczepionki zawierającej tę samą ilość mRNA (100 mikrogramów) i innych składników zawartych w pojedynczej dawce Spikevax stosowanej u ludzi podawano samicom szczura drogą domięśniową czterokrotnie: 28 i 14 dni przed kryciem, a następnie w 1. i 13. dniu ciąży. Odpowiedź w postaci przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 występowała u wszystkich ciężarnych samic od momentu przed kryciem do zakończenia badania przypadającego w 21. dniu laktacji, jak również u płodów i młodych. Nie zaobserwowano żadnego związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Spikevax przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

SM-102 (8-{{(2-hydroksyetylo)[6-okso-6-(undecyloksy)heksyl]amino }oktanian heptadekan-9-ylu)

Cholesterol

1,2-Distearylo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Glikol 1,2-dimirystylo-rac-glicero-3-metoksypolietylenowy o masie cząsteczkowej 2000 (PEG2000-DMG)

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Kwas octowy
Sodu octan trójwodny
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani go nie rozcieńczać.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka wielodawkowa (Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań i Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań)

9 miesięcy w temperaturze od -50°C do -15°C.

W ciągu 9 miesięcy po wyjęciu z zamrażarki nieotwartą fiolkę ze szczepionką można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, zabezpieczoną przed światłem, przez okres maksymalnie 30 dni. W tym okresie transport może zająć maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (patrz punkt 6.4).

Stabilność chemiczna i fizyczna została również wykazana dla nieotwartych fiolek ze szczepionką w przypadku przechowywania przez 12 miesięcy w temperaturze od -50°C do -15°C, **pod warunkiem że po rozmrożeniu i przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C**, chroniąc przed światłem, **nieotwarta fiolka zostanie zużyta w ciągu maksymalnie 14 dni** (zamiast 30 dni w przypadku przechowywania w temperaturze od -50°C do -15°C przez 9 miesięcy), a łączny okres przechowywania nie przekracza 12 miesięcy.

Po rozmrożeniu szczepionki nie należy zamrażać jej ponownie.

Nieotwartą szczepionkę można przechowywać w temperaturze od 8°C do 25°C przez maksymalnie 24 godziny po wyjęciu z warunków chłodniczych.

Fiolka wielodawkowa po przekłuciu igłą (Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań i Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań)

Stabilność chemiczna i fizyczna została wykazana przez 19 godzin w temperaturze od 2°C do 25°C po pierwszym przekłuciu igłą (w dozwolonym okresie użycia wynoszącym odpowiednio 30 dni lub 14 dni, w temperaturze od 2°C do 8°C, w tym 24 godziny w temperaturze od 8°C do 25°C). Ze względów mikrobiologicznych produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli szczepionka nie zostanie zużyta natychmiast, za czas i warunki przechowywania podczas użycia odpowiedzialny jest użytkownik.

Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

9 miesięcy w temperaturze od -50°C do -15°C.

W ciągu 9 miesięcy po wyjęciu z zamrażarki nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, chroniąc przed światłem, przez okres maksymalnie 30 dni (patrz punkt 6.4).

Stabilność chemiczna i fizyczna została również wykazana dla nieotwartych ampułko-strzykawek w przypadku przechowywania przez 12 miesięcy w temperaturze od -50°C do -15°C, **pod warunkiem że po rozmrożeniu i przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C**, chroniąc przed światłem, **ampułko-strzykawka zostanie zużyta w ciągu maksymalnie 14 dni** (zamiast 30 dni

w przypadku przechowywania w temperaturze od -50°C do -15°C przez 9 miesięcy), a łączny okres przechowywania nie przekracza 12 miesięcy.

Po rozmrożeniu szczepionki nie należy zamrażać jej ponownie.

Ampułko-strzykawkę można przechowywać w temperaturze od 8°C do 25°C przez maksymalnie 24 godziny po wyjęciu z warunków chłodniczych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań i Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań (fiolki wielodawkowe)

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -50°C do -15°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Informacje na temat warunków przechowywania po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

Informacje na temat warunków przechowywania fiolki wielodawkowej po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

Transport rozmrożonych fiolek wielodawkowych zawierających szczepionkę w stanie ciekłym w temperaturze od 2°C do 8°C

Jeżeli transport w temperaturze od -50°C do -15°C nie jest możliwy, dostępne dane potwierdzają możliwość transportu jednej albo większej liczby rozmrożonych fiolek zawierających szczepionkę w stanie ciekłym przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (w ciągu odpowiednio 30 dni lub 14 dni okresu ważności, w temperaturze od 2°C do 8°C). Po rozmrożeniu i transporcie fiolek zawierających szczepionkę w stanie ciekłym w temperaturze od 2°C do 8°C fiolek nie należy ponownie zamrażać i należy je przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C do momentu użycia.

Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -50°C do -15°C.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Informacje na temat warunków przechowywania po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

Transport rozmrożonych ampułko-strzykawek zawierających szczepionkę w stanie ciekłym w temperaturze od 2°C do 8°C

Jeżeli transport w temperaturze od -50°C do -15°C nie jest możliwy, dostępne dane potwierdzają możliwość transportu jednej albo większej liczby rozmrożonych ampułko-strzykawek zawierających szczepionkę w stanie ciekłym w temperaturze od 2°C do 8°C (w ciągu odpowiednio 30 dni lub 14 dni okresu ważności, w temperaturze od 2°C do 8°C). Po rozmrożeniu i transporcie w stanie ciekłym w temperaturze od 2°C do 8°C ampułko-strzykawek nie należy ponownie zamrażać i należy je przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C do momentu użycia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki wielkodawkowe

Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań

5 ml dyspersji w fiolce wielodawkowej (ze szkła typu I lub równoważnego do typu I albo cyklicznego polimeru olefinowego ze szczelną powłoką) z korkiem (z gumy chlorobutyłowej) i czerwonym plastikowym wieczkiem z zabezpieczeniem (zabezpieczenie aluminiowe).

Wielkość opakowania: 10 fiolek wielodawkowych. Każda fiolka zawiera 5 ml.

Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań

2,5 ml dyspersji w fiolce wielodawkowej (ze szkła typu I lub równoważnego do typu I albo cyklicznego polimeru olefinowego ze szczelną powłoką) z korkiem (z gumy chlorobutyłowej) i niebieskim plastikowym wieczkiem z zabezpieczeniem (zabezpieczenie aluminiowe).

Wielkość opakowania: 10 fiolek wielodawkowych. Każda fiołka zawiera 2,5 ml.

Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,5 ml dyspersji w ampułko-strzykawce (z cyklicznego polimeru olefinowego) z tłokiem (powleczonym gumą bromobutyłową) oraz nasadką (z gumy bromobutyłowej, bez igły).

Ampułko-strzykawka jest pakowana w 5 przezroczystych blistrach po 2 ampułko-strzykawki.

Wielkość opakowania: 10 ampułko-strzykawek. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml. Ampułko-strzykawki nie należy używać w celu podania części objętości 0,25 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczepionkę powinna przygotowywać i podawać przeszkolona osoba należąca do fachowego personelu medycznego przy zastosowaniu technik aseptycznych w celu zapewnienia jałowości dyspersji.

Fiolki i ampułko-strzykawki należy przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -50°C do -15°C.

Przechowywać fiolkę i ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolka wielodawkowa

Szczepionka jest gotowa do użycia po rozmrożeniu.

Nie wstrząsać ani nie rozcieńczać. Delikatnie zamieszać ruchem obrotowym zawartość fiołki po rozmrożeniu i przed każdym pobraniem szczepionki.

Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań

Z każdej fiołki można pobrać maksymalnie dziesięć (10) dawek (po 0,5 ml) lub maksymalnie dwadzieścia (20) dawek (po 0,25 ml) (czerwone wieczko).

Najlepiej przekłuwać korek za każdym razem w innym miejscu. Nie przekłuwać fiołki więcej niż 20 razy.

W każdej fiolce znajduje się nadmiarowa objętość szczepionki, aby umożliwić pobranie maksymalnie 10 dawek po 0,5 ml lub maksymalnie 20 dawek po 0,25 ml.

Sprawdzić, czy fiołka ma czerwone wieczko, a nazwa produktu to Spikevax 0,2 mg/ml. Jeśli fiołka ma niebieskie wieczko, a nazwa produktu to Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 albo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danej postaci szczepionki.

Przed użyciem każdą fiolkę wielodawkową należy rozmrozić zgodnie z poniższą instrukcją (tabela 7). Jeśli fiołka została rozmrożona w lodówce, to przed podaniem fiolkę należy pozostawić w temperaturze pokojowej na 15 minut.

Tabela 7. Instrukcja rozmrażania fiolek wielodawkowych przed użyciem

Opakowanie	Instrukcja i czas rozmrażania			
	Temperatura rozmrażania (w lodówce)	Czas rozmrażania	Temperatura rozmrażania (w temperaturze pokojowej)	Czas rozmrażania
Fiolka wielodawkowa	2°C-8°C	2 godziny i 30 minut	15°C-25°C	1 godzina

Instrukcje po rozmrozeniu

Nienakłuta fiolka

Maksymalny czas

30 dni Lodówka w ciągu 9 miesięcy okresu trwałości od 2° do 8°C

24 godziny Przechowywanie w chłodnym miejscu, maks. w temperaturze pokojowej od 8° do 25°C

ALBO

14 dni Lodówka w ciągu 12 miesięcy okresu trwałości od 2° do 8°C

24 godziny Przechowywanie w chłodnym miejscu, maks. w temperaturze pokojowej od 8° do 25°C

Po pobraniu pierwszej dawki

Maksymalny czas

19 godzin W lodówce lub w temperaturze pokojowej

Fiolkę należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C. Zapisać datę i godzinę użycia na etykiecie fiołki.

Fiolkę należy wyrzucić po 19 godzinach od pierwszego nakłucia.

Każdą dawkę szczepionki należy pobrać z fiołki za pomocą nowej jałowej igły i nowej strzykawki do każdego wstrzyknięcia, aby zapobiec przeniesieniu czynników zakaźnych z jednej osoby na drugą. Dawkę pobraną do strzykawki należy użyć natychmiast.

Po pierwszym nakłuciu fiołki szczepionkę należy natychmiast użyć, a niewykorzystaną ilość po 19 godzinach wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

NIE WOLNO ponownie zamrażać rozmrożonej szczepionki

Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań

Z każdej fiołki można pobrać maksymalnie pięć (5) dawek (po 0,5 ml) lub maksymalnie dziesięć (10) dawek (po 0,25 ml) (niebieskie wieczko).

Sprawdzić, czy fiołka ma niebieskie wieczko, a nazwa produktu to Spikevax 0,1 mg/ml. Jeśli fiołka ma niebieskie wieczko, a nazwa produktu to Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 albo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danej postaci szczepionki.

Najlepiej przekłuwać korek za każdym razem w innym miejscu.

W każdej fiołce znajduje się nadmiarowa objętość szczepionki, aby umożliwić pobranie maksymalnie 5 dawek po 0,5 ml lub maksymalnie 10 dawek po 0,25 ml.

Przed użyciem każdą fiołkę wielodawkową należy rozmrozić zgodnie z poniższą instrukcją (tabela 8). Jeśli fiołka została rozmrożona w lodówce, to przed podaniem fiołkę należy pozostawić w temperaturze pokojowej na 15 minut.

Tabela 8. Instrukcja rozmrażania fiolek wielodawkowych przed użyciem

Opakowanie	Instrukcja i czas rozmrażania			
	Temperatura rozmrażania (w lodówce)	Czas rozmrażania	Temperatura rozmrażania (w temperaturze pokojowej)	Czas rozmrażania
Fiolka wielodawkowa	2°C-8°C	2 godziny i 30 minut	15°C-25°C	1 godzina

Instrukcje po rozmrozeniu

Nienakłuta fiolka

Maksymalny czas

30 dni

Lodówka w ciągu 9 miesięcy okresu trwałości od 2° do 8°C

24 godziny

Przechowywanie w chłodnym miejscu, m.in., w temperaturze pokojowej od 8° do 25°C

ALBO

14 dni

Lodówka w ciągu 12 miesięcy okresu trwałości od 2° do 8°C

24 godziny

Przechowywanie w chłodnym miejscu, m.in., w temperaturze pokojowej od 8° do 25°C

Po pobraniu pierwszej dawki

Maksymalny czas

19 godzin

W lodówce lub w temperaturze pokojowej

Fiolkę należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C. Zapisać datę i godzinę użycia na etykiecie fiołki.

Fiolkę należy wyrzucić po 19 godzinach od pierwszego nakłucia.

Każdą dawkę szczepionki należy pobrać z fiołki za pomocą nowej jałowej igły i nowej strzykawki do każdego wstrzyknięcia, aby zapobiec przeniesieniu czynników zakaźnych z jednej osoby na drugą. Dawkę pobraną do strzykawki należy użyć natychmiast.

Po pierwszym nakłuciu fiołki szczepionkę należy natychmiast użyć, a niewykorzystaną ilość po 19 godzinach wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki szczepionki lub jej odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

NIE WOLNO ponownie zamrażać rozmrożonej szczepionki

Spikevax 0,2 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań i Spikevax 0,1 mg/ml dyspersja do wstrzykiwań

Podawanie

Po rozmrozeniu i przed każdym pobraniem zawartość fiołki delikatnie zamieszać ruchem obrotowym.

Po rozmrozeniu szczepionka jest gotowa do użycia. Nie wstrząsać ani nie rozcieńczać.

Przed wstrzyknięciem należy sprawdzić każdą dawkę, aby:

Upewnić się, że płyn jest koloru białego do złamanej bieli zarówno w fiołce jak i w strzykawce

Sprawdzić objętość strzykawki

Szczepionka może zawierać białe lub półprzezroczyste cząstki.

Nie podawać szczepionki, jeśli dawka jest nieprawidłowa lub po stwierdzeniu zmiany zabarwienia i obecności innych cząstek stałych.

Spikevax 50 mikrogramów dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Nie wstrząsać ani nie rozcieńczać zawartości ampułko-strzykawki.

Każda ampułko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Szczepionka jest gotowa do użycia po rozmrożeniu.

Za pomocą każdej ampułko-strzykawki można podać jedną (1) dawkę 0,5 ml. Ampułko-strzykawki nie należy używać w celu podania części objętości 0,25 ml.

Szczepionka Spikevax jest dostarczana w jednodawkowej ampułko-strzykawce (bez igły) zawierającej 0,5 ml (50 mikrogramów) mRNA i musi być rozmrożona przed podaniem.

Przed użyciem każdą ampułko-strzykawkę należy rozmrozić zgodnie z poniższą instrukcją. Ampułko-strzykawki można rozmrażać w opakowaniach blistrowych (każdy blister zawiera 2 ampułko-strzykawki) lub w opakowaniu kartonowym, zarówno w lodówce, jak i w temperaturze pokojowej (tabela 9). Jeśli fiolka została rozmrożona w lodówce, to przed podaniem fiolkę należy pozostawić w temperaturze pokojowej na 15 minut.

Tabela 9. Instrukcja rozmrażania ampułko-strzykawek i opakowań kartonowych przed użyciem

Opakowanie	Instrukcja i czas rozmrażania			
	Temperatura rozmrażania (w lodówce) (°C)	Czas rozmrażania (minuty)	Temperatura rozmrażania (w temperaturze pokojowej) (°C)	Czas rozmrażania (minuty)
Ampułko-strzykawka w opakowaniu blistrowym	2-8	55	15-25	45
Opakowanie kartonowe	2-8	155	15-25	140

Sprawdzić, czy nazwa produktu w ampułko-strzykawce to Spikevax 50 mikrogramów. Jeśli nazwa produktu to Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 albo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danej postaci szczepionki.

Instrukcja postępowania z ampułko-strzykawkami

- Pozostawić każdą ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) na 15 minut przed podaniem.
- Nie wstrząsać.
- Ampułko-strzykawkę przed podaniem należy obejrzeć, aby sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych i czy barwa nie uległa zmianie.
- Szczepionka Spikevax ma postać dyspersji w kolorze białym do białawego. Może zawierać białe albo półprzezroczyste cząstki pochodzące z produktu. Nie podawać, jeśli barwa szczepionki uległa zmianie lub szczepionka zawiera inne cząstki stałe.
- Opakowania kartonowe z ampułko-strzykawkami nie zawierają igieł.
- Użyć jałowej igły o odpowiednim rozmiarze do wstrzyknięć domięśniowych (igły 21G lub cieńsze).
- Zdjąć nasadkę ze strzykawki, przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Nałożyć igłę, przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż zostanie dobrze umocowana do strzykawki.
- Gdy szczepionka jest gotowa do podania zdjąć nasadkę z igły.
- Podać całą dawkę domięśniowo.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1507/001
EU/1/20/1507/002
EU/1/20/1507/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 stycznia 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.