

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion i fyldt injektionssprøjte
 COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tabel 1: Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Styrke	Beholder	Dosis (doser)	Sammensætning pr. dosis
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion	Flerdosis hætteglas à 2,5 ml (blå flip-off-hætte)	5 doser à 0,5 ml eller 10 doser à 0,25 ml	En dosis (0,5 ml) indeholder 25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram davesomeran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret) (indkapslet i lipidnanopartikler). En dosis (0,25 ml) indeholder 12,5 mikrogram elasomeran og 12,5 mikrogram davesomeran, en COVID-19-mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret) (indkapslet i lipidnanopartikler).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion	Enkeldosis hætteglas à 0,5 ml (blå flip-off-hætte)	1 dosis à 0,5 ml Kun til engangsbrug	En dosis (0,5 ml) indeholder 25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram davesomeran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret) (indkapslet i lipidnanopartikler).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion i fyldt injektionssprøjte	Fyldt injektionssprøjte	1 dosis à 0,5 ml Kun til engangsbrug	En dosis (0,5 ml) indeholder 25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram davesomeran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret)

Styrke	Beholder	Dosis (doser)	Sammensætning pr. dosis
			(indkapslet i lipid-nanopartikler).

Elasomeran er et enkeltstrenget, 5'-capped messenger-RNA (mRNA) fremstillet ved hjælp af en cellefri *in vitro*-transkription fra de tilsvarende DNA-templates, der koder for det virale spike (S)-protein på SARS-CoV-2 (original).

Davesomeran er et enkeltstrenget, 5'-capped messenger-RNA (mRNA) fremstillet ved hjælp af en cellefri *in vitro*-transkription fra de tilsvarende DNA-templates, der koder for det virale spike (S)-protein på SARS-CoV-2 (omicron BA.4-5). S-proteinerne på SARS-CoV-2-omicron variantstammerne BA.4 og BA.5 er ens.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion
Hvid til off-white dispersion (pH: 7,0 - 8,0)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 er indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos personer på 6 måneder og derover (se pkt. 4.2 og 5.1).

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tabel 2: Dosering af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Alder	Dosis	Yderligere anbefalinger
Børn i alderen 6 måneder til og med 4 år uden tidligere vaccination og uden tidligere kendt SARS-CoV-2-infektion	To doser à hver 0,25 ml, der gives intramuskulært*	Administrér den anden dosis 28 dage efter den første dosis (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvis et barn har fået én tidligere dosis af Spikevax, skal der administreres én dosis af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 for at fuldende to-dosis-serien.
Børn i alderen 6 måneder til og med 4 år med tidligere	Én dosis à 0,25 ml, der gives intramuskulært*	

Alder	Dosis	Yderligere anbefalinger
vaccination eller tidligere kendt SARS-CoV-2-infektion		Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skal administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.
Børn i alderen 5 år til og med 11 år med eller uden tidligere vaccination	Én dosis à 0,25 ml, der gives intramuskulært*	
Personer i alderen 12 år og derover med eller uden tidligere vaccination	Én dosis à 0,5 ml, der gives intramuskulært	
Personer i alderen 65 år og derover	Én dosis à 0,5 ml, der gives intramuskulært	Én yderligere dosis kan administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

* Enkeltdosis hætteglasset eller den fyldte sprøjte må ikke anvendes til administration af et delvolumen på 0,25 ml.

Tabel 3: Dosering af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 til immunkompromitterede personer

Alder	Dosis	Yderligere anbefalinger
Immunkompromitterede børn i alderen 6 måneder til og med 4 år uden tidligere vaccination	To doser à 0,25 ml, der gives intramuskulært*	En tredje dosis til svært immunkompromitterede kan gives mindst 28 dage efter den anden dosis.
Immunkompromitterede børn i alderen 6 måneder til og med 4 år med tidligere vaccination	Én dosis à 0,25 ml, der gives intramuskulært*	En eller flere yderligere alderspassende doser kan administreres til svært immunkompromitterede personer mindst 2 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine alt efter en vurdering af lægen ved hensyntagen til personens kliniske forhold.
Immunkompromitterede børn i alderen 5 år til og med 11 år med eller uden tidligere vaccination	Én dosis à 0,25 ml, der gives intramuskulært*	
Immunkompromitterede personer i alderen 12 år og derover med eller uden tidligere vaccination	Én dosis à 0,5 ml, der gives intramuskulært	

* Enkeltdosis hætteglasset eller den fyldte sprøjte må ikke anvendes til administration et delvolumen på 0,25 ml.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 hos børn under 6 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der kræves ingen justering af dosis for ældre personer på ≥ 65 år.

Administration

Vaccinen skal administreres intramuskulært. Det foretrukne sted er overarmens deltamuskel.

Vaccinen må ikke administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i den samme injektionssprøjte.

For sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner om optøning, håndtering og bortskaffelse af vaccinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Spørbarhed

For at forbedre spørbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylaksi

Der er indberettet anafylaksi hos personer, der har fået Spikevax (original). Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Der anbefales nøje overvågning i mindst 15 minutter efter vaccination. Efterfølgende doser af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 bør ikke gives til personer, som har oplevet anafylaksi i forbindelse med en tidligere dosis af Spikevax (original).

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Spikevax.

Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage efter vaccinationen. De er observeret oftere hos drenge og yngre mænd og oftere efter den anden dosis sammenlignet med første dosis (se pkt. 4.8).

De foreliggende data tyder på, at de fleste tilfælde kommer sig. Nogle tilfælde krævede intensiv behandling, og der er observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) bryst smerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner, kan forekomme i forbindelse med vaccination som en psykogen reaktion på injektion med en kanyle. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå skade ved besvimelse.

Samtidig sygdom

Vaccination skal udskydes hos personer, der lider af akut, svær febril sygdom eller akut infektion. Vaccinationen bør ikke forsinkes på grund af tilstedeværelse af en mindre infektion og/eller let feber.

Thrombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Som for andre intramuskulære injektioner skal vaccinen gives med forsigtighed hos personer, som får antikoagulationsbehandling, eller som har thrombocytopeni eller en hvilken som helst koagulationsforstyrrelse (f.eks. hæmofili), da der kan opstå blødning eller blå mærker efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Opblussen af kapillærlækagesyndrom

Der er indberettet enkelte tilfælde af opblussen af kapillærlækagesyndrom i de første dage efter vaccination med Spikevax (original). Sundhedspersoner bør være opmærksomme på tegn og symptomer på kapillærlækagesyndrom for straks at kunne opdage og behandle tilstanden. Hos personer med kapillærlækagesyndrom i anamnesen bør planlægning af vaccination ske i samarbejde med relevante lægelige sagkyndige.

Immunkompromitterede personer

Vaccinens virkning er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling, og kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Anbefalingen om at overveje en tredje dosis til svært immunkompromitterede personer (se pkt. 4.2) er baseret på begrænset serologisk evidens med patienter, som er immunkompromitterede efter transplantation af faste organer.

Beskyttelsesvarighed

Beskyttelsesvarigheden, som vaccinen giver, er ukendt, da dette stadig er i færd med at blive fastslået af igangværende kliniske studier.

Begrænsninger i vaccinens virkning

Som for alle vacciner vil vaccination med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 muligvis ikke beskytte alle vaccinemodtagere.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data om brug af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 under graviditet.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med Spikevax (original) i løbet af andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Omend der aktuelt er begrænsede data fra graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke blevet observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Da forskellene mellem produkterne er begrænset til spikeproteinsekvensen, og der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle i reaktogenicitet, kan Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 anvendes under graviditet.

Amning

Der foreligger endnu ingen data om brug af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da moderens systemiske eksponering for vaccinen er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, der ammede efter vaccinationen med Spikevax (original), har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kan anvendes under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan nogle af de virkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Voksne

Sikkerheden af Spikevax (original) er evalueret i et igangværende randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet klinisk fase 3-studie udført i USA med 30 351 deltagere i alderen 18 år og ældre, som har modtaget mindst én dosis Spikevax (original) (n=15 185) eller placebo (n=15 166) (NCT04470427). På vaccinationstidspunktet var populationens gennemsnitsalder 52 år (interval: 18-95), 22 831 (75,2 %) af deltagerne var 18 til 64 år, og 7 520 (24,8 %) af deltagerne var 65 år og ældre.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var smerter på injektionsstedet (92 %), træthed (70 %), hovedpine (64,7 %), myalgi (61,5 %), artralgi (46,4 %), kulderystelser (45,4 %), kvalme/opkastning (23 %), aksillær hævelse/ømhed (19,8 %), feber (15,5 %), hævelse på injektionsstedet (14,7 %) og rødme på injektionsstedet (10 %). Bivirkningerne var for det meste af let til moderat intensitet og forsvandt inden

for nogle få dage efter vaccination. En lidt lavere frekvens af reaktogenicitetshændelser var forbundet med højere alder.

Generelt var der en højere forekomst af visse bivirkninger hos yngre aldersgrupper: forekomsten af aksillær hævelse/ømhed, træthed, hovedpine, myalgi, artralgi, kulderystelser, kvalme/opkastning og feber var højere hos voksne i alderen 18 til <65 år end hos personer i alderen 65 år og derover. Lokale og systemiske bivirkninger blev rapporteret hyppigere efter anden dosis end efter første dosis.

Unge på 12 til og med 17 år

Sikkerhedsdata for Spikevax (original) hos unge blev indsamlet i et igangværende randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet klinisk fase 2/3-studie med flere dele udført i USA. Den første del af studiet involverede 3 726 deltagere i alderen 12 til og med 17 år, som har modtaget mindst én dosis Spikevax (original) (n=2 486) eller placebo (n=1 240) (NCT04649151). Demografiske karaktertræk var tilsvarende hos deltagere, som fik Spikevax (original), og deltagere, som fik placebo.

De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 17 år var smerter på injektionsstedet (97 %), hovedpine (78 %), træthed (75 %), myalgi (5 %), kulderystelser (49 %), aksillær hævelse/ømhed (35 %), artralgi (35 %), kvalme/opkastning (29 %), hævelse på injektionsstedet (28 %), erytem på injektionsstedet (26 %) og feber (14 %).

Dette studie overgik til et åbent fase 2/3-studie, hvor 1 346 deltagere i alderen 12 år til og med 17 år fik en booster-dosis af Spikevax mindst 5 måneder efter den anden dosis af den primære serie. Ingen yderligere bivirkninger blev identificeret i den åbne del af studiet.

Børn i alderen 6 år til og med 11 år

Sikkerhedsdata for Spikevax (original) hos børn blev indsamlet i et igangværende, fase 2/3, todelt, randomiseret, observatørblindet klinisk studie, der bliver udført i USA og Canada (NCT04796896). Del 1 er en ikke-blindet fase af studiet for sikkerhed, dosisudvælgelse og immunogenicitet og omfattede 380 deltagere i alderen 6 år til og med 11 år, der har fået mindst 1 dosis (0,25 ml) Spikevax (original). Del 2 er den placebokontrollerede fase for sikkerhed og omfattede 4 016 deltagere i alderen 6 år til og med 11 år, der har fået mindst én dosis (0,25 ml) Spikevax (original) (n=3 012) eller placebo (n=1 004). Ingen af deltagerne i del 1 deltog i del 2. Demografiske karaktertræk var tilsvarende hos deltagere, som fik Spikevax (original), og deltagere, som fik placebo.

De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 6 år til og med 11 år efter administration af den primære serie (i del 2) var smerter på injektionsstedet (98,4 %), træthed (73,1 %), hovedpine (62,1 %), myalgi (35,3 %), kulderystelser (34,6 %), kvalme/opkastning (29,3 %), aksillær hævelse/ømhed (27,0 %), feber (25,7 %), erytem på injektionsstedet (24,0 %), hævelse på injektionsstedet (22,3 %) og artralgi (21,3 %).

Studieprotokollen blev ændret til at omfatte en åben booster-dosisfase, der omfattede 1 294 deltagere i alderen 6 år til og med 11 år, som fik en booster-dosis af Spikevax mindst 6 måneder efter den anden dosis af den primære serie. Ingen yderligere bivirkninger blev identificeret i den åbne del af studiet.

Børn i alderen 6 måneder til og med 5 år

Et igangværende randomiseret placebo-kontrolleret, observatør-blindet fase 2/3-studie til evaluering af sikkerheden, tolerabiliteten, reaktogeniciteten og virkningen af Spikevax (Original) blev udført i USA og Canada. Dette studie involverede 10 390 deltagere i alderen 6 måneder til og med 11 år, som fik mindst én dosis Spikevax (n=7 798) eller placebo (n=2 592).

Studiet indrullerede børn i 3 aldersgrupper: 6 år til og med 11 år; 2 år til og med 5 år og 6 måneder til og med 23 måneder. Dette pædiatriske studie involverede 6 388 deltagere i alderen 6 måneder til og med 5 år, som fik mindst én dosis Spikevax (Original) (n=4 791) eller placebo (n=1 597). Demografiske karakteristika var tilsvarende hos deltagere, der fik Spikevax (Original), og deltagere, der fik placebo.

I dette kliniske studie var bivirkningerne hos deltagere i alderen 6 måneder til og med 23 måneder efter administration af den primære serie irriterabilitet/gråd (81,5 %), smerter på injektionsstedet (56,2 %), træthed (51,1 %), appetitløshed (45,7 %), feber (21,8 %), hævelse på injektionsstedet (18,4 %), erytem på injektionsstedet (17,9 %) og aksillær hævelse/ømhed (12,2 %).

Bivirkningerne hos deltagere i alderen 24 til og med 36 måneder efter administration af den primære serie var smerter på injektionsstedet (76,8 %), irriterabilitet/gråd (71,0 %), søvnighed (49,7 %), tab af appetit (42,4 %), feber (26,1 %), erytem på injektionsstedet (17,9 %), hævelse på injektionsstedet (15,7 %) og aksillær hævelse/ømhed (11,5 %).

Bivirkningerne hos deltagere i alderen 37 måneder til og med 5 år efter administration af den primære serie var smerter på injektionsstedet (83,8 %), træthed (61,9 %), hovedpine (22,9 %), myalgi (22,1 %), feber (20,9 %), kulderystelser (16,8 %), kvalme/opkastning (15,2 %), aksillær hævelse/ømhed (14,3 %), artralgi (12,8 %), erytem på injektionsstedet (9,5 %) og hævelse på injektionsstedet (8,2 %).

Tabel over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen vist nedenfor er baseret på data, der blev genereret flere placebokontrollerede kliniske studier:

- 30 351 voksne i alderen ≥ 18 år
- 3 726 unge i alderen 12 til og med 17 år
- 4 002 børn i alderen 6 til og med 11 år
- 6 388 børn i alderen 6 måneder til og med 5 år
- og erfaring efter markedsføring.

Bivirkningerne er angivet i henhold til følgende hyppighedskonvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
 Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
 Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
 Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
 Meget sjælden ($< 1/10\ 000$)
 Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende sværhedsgrad (tabel 4).

Tabel 4: Bivirkninger fra kliniske studier med Spikevax (original) og erfaring efter godkendelse hos børn og personer i alderen 6 måneder eller ældre

MedDRA systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Lymfadenopati*
Immunsystemet	Ikke kendt	Anafylaksi Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit†
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet/gråd†
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine Søvnighed†
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse‡ Hypoæstesi

MedDRA systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkninger
		Paræstesi
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis
		Perikarditis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme/opkastning
	Almindelig	Diarré
	Ikke almindelig	Abdominalsmerter§
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria¶
	Ikke kendt	Erythema multiforme Mekanisk urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi Artralgi
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning#
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet
		Træthed
		Kulderystelser Pyreksi Hævelse på injektionsstedet Erytem på injektionsstedet
	Almindelig	Urticaria på injektionsstedet Udslæt på injektionsstedet Forsinket reaktion på injektionsstedet♣
	Ikke almindelig	Pruritus på injektionsstedet
	Sjælden	Hævelse i ansigtet♥
Ikke kendt	Kraftig hævelse af den vaccinerede ekstremitet	

*Lymfadenopati blev registreret som aksillær lymfadenopati i samme side som injektionsstedet. Andre lymfeknuder (f.eks. cervikale, supraklavikulære) var i nogle tilfælde påvirket.

† Set i den pædiatriske population (6 måneder til og med 5 år)

‡ I løbet af hele sikkerhedsopfølgingsperioden blev akut perifer ansigtsslammelse (eller parese) rapporteret af tre deltagere i gruppen, som fik Spikevax (original), og en deltager i placebogruppen. Lammelsens indtræden hos deltagere i vaccinegruppen var 22 dage, 28 dage og 32 dage efter den anden dosis.

§ Der blev observeret abdominalsmerter i den pædiatriske population (6 til og med 11 år): 0,2 % i Spikevax (original)-gruppen og 0 % i placebogruppen.

¶ Urticaria er blevet observeret med enten akut indtræden (inden for få dage efter vaccinationen) eller senere (op til cirka to uger efter vaccinationen).

#De fleste tilfælde viste sig at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

♣ Mediantiden til indtræden var 9 dage efter den første injektion og 11 dage efter den anden injektion. Medianvarigheden var 4 dage efter den første injektion og 4 dage efter den anden injektion.

♥ Der var to alvorlige bivirkninger med ansigtshævelse hos vaccinemodtagere med injektion af dermatologiske *fillers* i anamnesen. Hævelsen indtraf henholdsvis på dag 1 og dag 3 i forhold til vaccinationsdatoen.

Reaktogeniciteten og sikkerhedsprofilen hos 343 forsøgspersoner, der fik Spikevax (original) og var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline, var sammenlignelig med reaktogeniciteten og sikkerhedsprofilen hos forsøgspersoner, der var seronegative for SARS-CoV-2 ved baseline.

Voksne (boosterdosis)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax (original) evalueres i et igangværende fase 2, randomiseret, observatørblindet, placebokontrolleret, dosisbekræftende studie med deltagere i alderen 18 år og derover (NCT04405076). I dette studie fik 198 deltagere to doser (0,5 ml, 100 mikrogram med 1 måneds mellemrum) af Spikevax (original)-vaccinens primære serie. I en ikke-

blindet fase af dette studie fik 167 af disse deltagere en enkelt booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) mindst 6 måneder efter at have fået den anden dosis af den primære serie. Den forespurgte bivirkningsprofil for booster-dosen (0,25 ml, 50 mikrogram) svarede til profilen efter den anden dosis i den primære serie.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (booster-dosis)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. evalueres i et igangværende fase 2/3, ikke-blindet studie med deltagere i alderen 18 år og derover (mRNA-1273-P205). I dette studie fik 437 deltagere en booster-dosis af 50 mikrogram Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, og 377 deltagere fik en booster-dosis af 50 mikrogram Spikevax (original).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 havde en reaktogenicitetsprofil, der lignede den for Spikevax (original)-booster administreret som en anden booster-dosis. Hyppigheden af bivirkninger efter immunisering med Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lignede ligeledes eller var mindre i forhold til den ved en første booster-dosis med Spikevax (original) (50 mikrogram) og i forhold til den ved anden dosis af Spikevax (original) i den primære serie (100 mikrogram). Sikkerhedsprofilen for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (median opfølgingsperiode på 113 dage) lignede sikkerhedsprofilen for Spikevax (original) (median opfølgingsperiode på 127 dage).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (booster-dosis)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 evalueres i et igangværende fase 2/3, ikke-blindet studie med deltagere i alderen 18 år og derover (mRNA-1273-P205). I dette studie fik 511 deltagere en booster-dosis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram) og 376 deltagere fik en booster-dosis Spikevax (original) (50 mikrogram).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 havde en reaktogenicitetsprofil, der lignede den for Spikevax-(original)-booster, administreret som en sekundær booster-dosis

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Spikevax (original) er størst hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Spikevax (original) er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 1,316 (95 % KI: 1,299; 1,333) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10.000 sammenholdt med ikke-eksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 1,88 (95 % KI: 0,956; 2,804) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikke-eksponerede personer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

og inkludere batch-/lotnummer, hvis det er tilgængeligt.

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales overvågning af vitale funktioner og eventuelt symptombehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, COVID-19-vacciner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Spikevax (elasomeran) og Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) indeholder begge mRNA indkapslet i lipidnanopartikler. mRNA'et koder for fuldlængde-SARS-CoV-2-spike-proteinet, som er modificeret med 2 prolinsubstitutioner inden for heptad-repeat-1-domænet (S-2P) til stabilisering af spike-proteinet i en præfusionskonformation. Efter intramuskulær injektion optages lipidnanopartikler af celler på injektionsstedet og de drænende lymfeknuder, hvorved mRNA-sekvensen effektivt overføres til celler til translation til viralt protein. Det overførte mRNA trænger ikke ind i cellekernen eller interagerer med genomet. Det er ikke-replikerende og udtrykkes forbigående hovedsageligt af dendritiske celler og subkapsulære sinusmakrofager. Det udtrykte, membranbundne spike-protein på SARS-CoV-2 genkendes dernæst af immunceller som et fremmed antigen. Dette udløser både T-celle- og B-cellerespons til generering af neutraliserende antistoffer, som kan bidrage til beskyttelse mod COVID-19. Det nukleosid-modificerede mRNA i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) er formuleret i lipidpartikler, hvilket muliggør indføring af det nukleosid-modificerede mRNA i værtsceller til muliggørelse af ekspresion af SARS-CoV-2-S-antigen. Vaccinen fremkalder et immunrespons på S-antigenet, som beskytter mod COVID-19.

Klinisk virkning

Immunogenicitet hos deltagere på 18 år og derover – efter Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 booster-dosis (0,5 ml, 25 mikrogram/25 mikrogram)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 evalueres i et igangværende fase 2/3, ikke-blindet studie med deltagere i alderen 18 år og derover (mRNA-1273-P205). I dette studie fik 511 deltagere en booster-dosis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram) og 376 deltagere fik en booster-dosis Spikevax (original) (50 mikrogram).

I Studiet P205, del H, blev sikkerhed reaktogenicitet og immunogenicitet for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 evalueret ved administration som anden booster-dosis til voksne, som tidligere havde fået 2 doser Spikevax (original) (100 mikrogram) som en primær serie og en første booster-dosis med Spikevax (original) (50 mikrogram). I P205, del F, fik studiedeltagerne Spikevax (original) (50 mikrogram) som en anden booster-dosis og del F-gruppen fungerer i studiet som en ikke-samtidig sammenligningsgruppe til Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5-gruppen.

I dette studie var den primære immunogenicitetsanalyse baseret på det primære immunogenicitets sæt, som inkluderer deltagere uden tegn på SARS-CoV-2-infektion ved baseline (pre-booster). I den primære analyse var den observerede geometriske middeltiter (GMT) (95 % KI) ved pre-booster 87,9 (72,2; 107,1) og steg til 2 324,6 (1 921,2; 2 812,7) 28 dage efter Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 booster-dosis. GMR på dag 29 for Spikevax Original/Omicron BA.4-5, 50 mikrogram booster-dosis over for Spikevax (original) 50 mikrogram booster-dosis var 6,29 (5,27; 7,51) og opfyldte det forud specificerede kriterium for ikke-inferioritet (nedre grænse af KI ≥ 1).

De estimerede neutraliserende antistof-GMT'er (95 % KI) mod Omicron BA.4/BA.5 justeret for pre-booster-titre og aldersgrupper var 2 747,3 (2 399,2, 3 145,9) og 436,7 (389,1, 490,0) 28 dage efter hhv. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 og Spikevax (original) boosterdoser, og GMR (95 % KI) var 6,29 (5,27, 7,51), hvilket opfyldte det forud specificerede kriterium for ikke-inferioritet (nedre grænse for KI >1)

Immunogenicitet hos voksne – efter Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 booster-dosis (0,5 ml, 25 mikrogram/25 mikrogram).

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 evalueres i et igangværende fase 2/3, ikke-blindet studie med deltagere i alderen 18 år og derover (mRNA-1273-P205). I dette studie fik 437 deltagere en booster-dosis af 50 mikrogram Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, og 377 deltagere fik en booster-dosis af 50 mikrogram Spikevax (original).

I studie P205, del G, blev sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 evalueret ved administration som anden booster-dosis til voksne, som tidligere havde fået 2 doser Spikevax (original) (100 mikrogram) som en primær serie og en booster-dosis af Spikevax (original) (50 mikrogram) mindst 3 måneder før inklusion. I P205, del F, fik studiedeltagerne Spikevax (original) (50 mikrogram) som en anden booster-dosis, og del G-gruppen fungerer som en i studiet ikke-samtidig sammenligningsgruppe til Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-gruppen.

I dette studie var den primære immunogenicitetsanalyse baseret på det primære immunogenicitetssæt, som inkluderer deltagere uden tegn på SARS-CoV-2-infektion ved baseline (præ-booster). I den primære analyse var det oprindelige SARS-CoV-2 estimerede neutraliserende antistof geometrisk middeltiter (GMT) og tilsvarende 95 % KI 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) og 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) 28 dage efter henholdsvis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og Spikevax (original) booster-doser. Disse GMT'er repræsenterer forholdet mellem respons på Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 versus Spikevax (original) mod den oprindelige SARS-CoV-2 (D614G) stamme. GMR (97,5 % KI) var 1,22 (1,08; 1,37) og opfyldte det forudspecificerede kriterium for noninferioritet (nedre grænse af 97,5 % KI $\geq 0,67$).

De estimerede neutraliserende antistof-GMT'er på dag 29 mod Omicron BA.1 var 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) og 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) i henholdsvis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1- og Spikevax (original) boostergrupperne, og GMR (97,5 % KI) var 1,75 (1,49; 2,04), hvilket opfyldte det forudspecificerede superioritetskriterium (nedre grænse for KI >1).

Tre måneders antistoftilstedeværelse af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-boostervaccine mod COVID-19.

Deltagere i studie P205, del G blev sekventielt inkluderet til at få 50 mikrogram Spikevax (original) (n=376) eller Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) som anden booster-dosis. Hos deltagere uden pre-booster-incidens af SARS-CoV-2 fremkaldte Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 Omicron-BA.1-neutraliserende antistoftitre (observeret GMT), der var signifikant højere (964,4 [834,4; 1 114,7]) end dem fra Spikevax (original) (624,2 [533,1; 730,9]) og lignende boostere mod oprindelig SARS-CoV-2 efter tre måneder.

Klinisk virkning hos voksne

Voksenstudiet var et randomiseret, placebokontrolleret, observatør-blindet klinisk fase 3-studie (NCT04470427), som udelukkede personer, som var immunsvækkede eller havde fået immunsuppressive stoffer inden for 6 måneder, samt personer, som var gravide eller med en kendt anamnese med SARS-CoV-2-infektion. Deltagere med stabil HIV-sygdom blev ikke udelukket. Influenzavacciner kunne administreres 14 dage før eller 14 dage efter en hvilken som helst dosis Spikevax (original). Deltagerne blev også bedt om at være opmærksomme på et minimumsinterval på 3 måneder efter modtagelse af blod-

/plasmaprodukter eller immunglobuliner før indtræden i studiet med henblik på at modtage enten placebo eller Spikevax (original).

I alt 30 351 forsøgspersoner blev fulgt i en mediantid på 92 dage (interval: 1-122) for udvikling af COVID-19-sygdom.

Den primære population til virkningsanalyse (kaldet per protokol-sæt eller PPS) omfattede 28 207 forsøgspersoner, som fik enten Spikevax (original) (n=14 134) eller placebo (n=14 073) og havde en negativ SARS-CoV-2-status ved baseline. PPS-studiepopulationen omfattede 47,4 % kvinder, 52,6 % mænd, 79,5 % hvide, 9,7 % afroamerikanere, 4,6 % asiater og 6,2 % andre. 19,7 % af deltagerne var identificeret som spanskamerikanere eller latinamerikanere. Forsøgspersonernes medianalder var 53 år (interval 18-94). Et doseringsvindue på -7 til +14 dage til administration af den anden dosis (planlagt til dag 29) var tilladt for inklusion i PPS'et. 98 % af vaccinemodtagerne fik den anden dosis 25 dage til 35 dage efter dosis 1 (svarende til -3 til +7 dage omkring intervallet på 28 dage).

COVID-19-tilfælde blev bekræftet ved revers transkriptase-polymerasekædereaktion (RT PCR) og af en klinisk bedømmelseskomité. Vaccinens generelle virkning iht. aldersgrupper er vist i tabel 5.

Tabel 5: Vaccine virkningsanalyse: bekræftet COVID-19[#] uanset sværhedsgrad, startende 14 dage efter 2. dosis – PPS

Alders-gruppe (år)	Spikevax (original)			Placebo			% vaccinevirkning (95 % KI)*
	Forsøgs-personer N	COVID-19-tilfælde n	Forekomst af COVID-19 pr. 1 000 personår	Forsøgs-personer N	COVID-19-tilfælde n	Forekomst af COVID-19 pr. 1 000 personår	
Samlet (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 til <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 til <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: symptomatisk COVID-19, der krævede et positivt RT-PCR-resultat og mindst 2 systemiske symptomer eller 1 luftvejssymptom. Tilfælde startende 14 dage efter den 2. dosis.

*Vaccinevirkning og 95 % konfidensinterval (KI) fra den stratificerede Cox proportional hazard model

** KI ikke justeret for multiplicitet. Multiplicitetsjusterede statistiske analyser blev gennemført i en interimanalyse baseret på færre COVID-19-tilfælde, ikke rapporteret her.

Blandt alle forsøgspersoner i PPS'et blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af svær COVID-19-sygdom i vaccinegruppen sammenlignet med 30 ud af 185 (16 %) tilfælde rapporteret i placebogruppen. Af de 30 deltagere med svær sygdom blev 9 indlagt, hvoraf 2 blev indlagt på en intensivafdeling. De fleste af de øvrige svære tilfælde opfyldte kun kriteriet for oxygenmætning (SpO₂) for svær sygdom (≤93 % på rumluft).

Vaccinevirkningen af Spikevax (original) til forebyggelse af COVID-19, uanset tidligere SARS-CoV-2-infektion (bestemt ved serologi og swab-prøvetest i næsesvælget ved baseline) fra 14 dage efter 2. dosis var 93,6 % (95 % KI: 88,6; 96,5).

Endvidere viste undergruppeanalyser af det primære virkningsendepunkt lignende virkningspunkttestimater på tværs af køn, etniske grupper og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Immunogenicitet hos voksne - efter booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram)

Sikkerheden, reaktogeniciteten og immunogeniciteten af en booster-dosis af Spikevax (original) evalueres i et igangværende fase 2, randomiseret, observatørblindet, placebokontrolleret, dosisbekræftende studie med deltagere på 18 år og derover (NCT04405076). I dette studie modtog 198 deltagere to doser (0,5 ml, 100 mikrogram med 1 måneds mellemrum) af Spikevax (original)-vaccinen som primær serie. I en ikke-blindet fase modtog 149 af disse deltagere (per protocol-sæt) en enkelt booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) mindst 6 måneder efter at have modtaget den anden dosis i den primære serie. En enkelt booster-dosis (0,25 ml, 50 mikrogram) viste sig at resultere i en geometrisk gennemsnitlig foldstigning (GMFR) på 12,99 (95 % KI: 11,04, 15,29) i neutraliserende antistoffer fra før booster sammenlignet med 28 dage efter booster-dosis. GMFR i neutraliserende antistoffer var 1,53 (95 % KI: 1,32; 1,77) ved sammenligning 28 dage efter dosis 2 (primær serie) med 28 dage efter booster-dosis.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine hos voksne

Sikkerheden og immunogeniciteten af en heterolog booster med Spikevax (original) blev evalueret i et investigator-påbegyndt studie med 154 deltagere. Minimumsintervallet mellem den primære serie med en vektor-baseret eller RNA-baseret COVID-19-vaccine og boosterinjektion med Spikevax (original) var 12 uger (interval: 12 uger til 20,9 uger). Dosis anvendt til boost i dette studie var 100 mikrogram. Neutraliserende antistof-titre målt ved hjælp af en pseudovirus neutraliseringsanalyse blev vurderet på dag 1 inden administrationen og på dag 15 og dag 29 efter booster-dosen. Der blev vist et booster-respons, uanset primær vaccination.

Der foreligger kun kortvarige immunogenicitetsdata. Langvarig beskyttelse og immunologisk hukommelse er aktuelt ukendt.

Sikkerhed og immunogenicitet af 7 COVID-19-vacciner som en tredje dosis (booster) i Storbritannien
COV-BOOST er et randomiseret, investigator påbegyndt fase 2-multicenterstudie af tredje dosis boostervaccination mod COVID-19 med en undergruppe, hvor der undersøges detaljeret immunologi. Deltagerne var voksne i alderen 30 år eller derover, med et godt fysisk helbred (lette til moderate velkontrollerede komorbiditeter var tilladt), som havde fået to doser af enten Pfizer–BioNTech eller Oxford–AstraZeneca (første dosis i december 2020, januar 2021 eller februar 2021), og hvor der var gået mindst 84 dage efter den anden dosis på inklusionstidspunktet. Spikevax (original) boostede antistof-responset og det neutraliserende respons og var veltolereret uanset den primære serie. Dosis anvendt til boost i dette studie var 100 mikrogram. Neutraliserende antistof-titre, målt ved hjælp af en pseudovirus neutraliseringsanalyse, blev vurderet på dag 28 efter booster-dosen.

Neutraliserende antistoffer før og efter boost mod B.1.617.2 (Delta)-varianten hos voksne

Resultater af pseudovirus neutraliseringsanalysen (PsVNA) mod B.1.617.2 (Delta)-varianten bestemt før booster og på dag 29 efter booster viste, at administration af en booster-dosis af Spikevax (original) (0,25 ml, 50 mikrogram) hos voksne inducerede en 17 gange stigning i antallet af neutraliserende antistoffer mod Delta-varianten, sammenlignet med niveauer før booster (GMFR=17,28; 95 % KI: 14,38; 20,77, n=295).

Klinisk virkning hos unge i alderen 12 til og med 17 år

Studiet hos unge er et igangværende, randomiseret, placebokontrolleret, observatør-blindet klinisk fase 2/3-studie (NCT04649151) med det formål at evaluere sikkerheden, reaktogeniciteten og virkningen af Spikevax (original) hos unge i alderen 12 til 17 år. Personer med en kendt anamnese med SARS-CoV-2-infektion blev udelukket fra studiet. I alt 3 732 deltagere blev randomiseret i et forhold på 2:1 til at få 2 doser Spikevax (original) eller saltvandsplacebo med én måneds mellemrum.

En sekundær virkningsanalyse blev udført hos 3 181 deltagere med en negativ SARS-CoV-2-status ved baseline i studiets per protokol-sæt, som fik 2 doser af enten Spikevax (original) (n=2 139) eller placebo (n=1,042). Der var ingen betydelige forskelle i demografi eller forudeksisterende helbredstilstande blandt deltagere, som fik Spikevax (original), og deltagere, som fik placebo.

COVID-19 var defineret som symptomatisk COVID-19, der krævede et positivt RT-PCR-resultat og mindst 2 systemiske symptomer eller 1 luftvejssymptom. Tilfælde startende 14 dage efter den 2. dosis.

Der var ingen symptomatiske COVID-19 tilfælde i Spikevax (original)-gruppen og 4 symptomatiske COVID-19 tilfælde i placebogruppen.

Immunogenicitet hos unge i alderen 12 til og med 17 år – efter Spikevax primærvaccination

En noninferioritetsanalyse til evaluering af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre og seroresponser 28 dage efter den 2. dosis blev udført i per protocol-immunogenicitetsundergrupper af unge i alderen 12 til og med 17 år (n=340) i studiet med unge og hos deltagere i alderen 18 til og med 25 år (n=296) i voksenstudiet. Forsøgspersoner havde ingen immunologisk eller virologisk evidens på tidligere SARS-CoV-2-infektion ved baseline. Geometrisk gennemsnitsratio (GMR) for de neutraliserende antistoftitre hos unge i alderen 12 til 17 år sammenlignet med voksne i alderen 18 til 25 år var 1,08 (95 % KI: 0,94; 1,24). Forskellen i forekomsten af seroresponser var 0,2 % (95 % KI: -1,8; 2,4).

Noninferioritetskriterier (nedre grænse af 95 % KI for GMR > 0,67 og nedre grænse af 95 % KI for forskellen i seroresponser > -10 %) var opfyldt.

Immunogenicitet hos unge i alderen 12 til og med 17 år – efter Spikevax (original) boostervaccination

Det primære immunogenicitetsmål for boosterfasen i dette studie var at udlede virkning af booster-dosis hos deltagere i alderen 12 år til og med 17 år ved at sammenligne post-booster-immunresponser (dag 29) med dem opnået efter dosis 2 i den primære serie (dag 57) hos unge voksne (18 år til 25 år) i voksenstudiet. Virkningen af 50 mikrogram Spikevax booster-dosis udledes, hvis immunresponser efter booster-dosis (nAb geometrisk gennemsnitskoncentration [GMC] og seroresponsrate [SRR]) opfylder forudspecificerede noninferioritetskriterier (for både GMC og SRR) sammenlignet med dem, der er målt efter fuldførelse af 100 mikrogram Spikevax primære serie blandt en undergruppe af unge voksne (18 år til 25 år) i det pivotale virkningsstudie for voksne.

I en åben fase af dette studie modtog deltagere i alderen 12 år til og med 17 år en enkelt booster-dosis mindst 5 måneder efter afslutningen af den primære serie (to doser med 1 måneds mellemrum). Den primære immunogenicitetsanalysepopulation inkluderede 257 deltagere, som fik en booster-dosis i dette studie, og en tilfældig undergruppe af 295 deltagere fra studiet med unge voksne (alder ≥ 18 til ≤ 25 år), som tidligere gennemførte en primær vaccinationsserie på to doser med 1 måneds mellemrum med Spikevax. Begge grupper af deltagere inkluderet i analysepopulationen havde ingen serologisk eller virologisk evidens for SARS CoV 2-infektion før henholdsvis den første dosis i den primære serie eller før booster-dosis.

GMR for booster-dosis-dag 29-GMC for unge -sammenlignet med GMR for unge voksne: Dag 57 var 5,1 (95 % KI: 4,5; 5,8), hvilket opfylder noninferioritetskriterierne (dvs. nedre grænse for 95 % KI >0,667 (1/1,5) punktestimat $\geq 0,8$). SRR-forskellen var 0,7 % (95 % KI: -0,8; 2,4), hvilket opfyldte noninferioritetskriterierne (nedre grænse af 95 % for SRR-forskellen >10 %).

Hos de 257 deltagere var præ-booster (booster-dosis-dag 1) nAb GMC 400,4 (95 % KI: 370,0; 433,4). På BD-dag 29 var GMC 7 172,0 (95 % KI: 6 610,4; 7 781,4). På post-booster booster-dosis-dag 29 steg GMC ca. 18 gange i forhold til præ-booster GMC, hvilket viser styrken af booster-dosis til unge. SRR var 100 (95 % CI: 98,6; 100,0).

De forudspecificerede succeskriterier for det primære immunogenicitetsmål blev opfyldt, hvilket gjorde det muligt at udlede vaccinsens virkning fra voksenstudiet.

Klinisk virkning hos børn i alderen 6 år til og med 11 år

Det pædiatriske studie er et igangværende, randomiseret, placebokontrolleret, observatør-blindet klinisk fase 2/3-studie med det formål at evaluere sikkerheden, reaktogeniciteten og virkningen af Spikevax (original) hos børn i alderen fra 6 år til og med 11 år i USA og Canada (NCT04796896). Deltagere med en kendt anamnese med SARS-CoV-2-infektion blev udelukket fra studiet. I alt 4 011 deltagere blev randomiseret i et forhold på 3:1 til at få 2 doser Spikevax (original) eller saltvandsplacebo med én måneds mellemrum.

En sekundær virkningsanalyse, der evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde opsamlet op til data-cut-off-datoen den 10. november 2021, blev udført hos 3 497 deltagere, som fik 2 doser (0,25 ml ved måned 0 og 1) af enten Spikevax (original) (n=2 644) eller placebo (n=853), og som havde en negativ SARS-CoV-2-status ved baseline i studiets per protokol-sæt. Der var ingen betydelige forskelle i demografi blandt deltagere, som fik Spikevax (original), og deltagere, som fik placebo.

COVID-19 var defineret som symptomatisk COVID-19, der krævede et positivt RT-PCR-resultat og mindst 2 systemiske symptomer eller 1 luftvejssymptom. Tilfælde, der begyndte 14 dage efter den 2. dosis.

Der var 3 COVID-19-tilfælde (0,1 %) i Spikevax (original)-gruppen og 4 COVID-19-tilfælde (0,5 %) i placebogruppen.

Immunogenicitet hos børn i alderen 6 år til og med 11 år

En analyse til evaluering af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre og seroresponsrater 28 dage efter den 2. dosis blev udført i en undergruppe af børn i alderen 6 år til og med 11 år (n=319) i studiet med børn og hos deltagere i alderen 18 til og med 25 år (n=295) i voksenstudiet. Forsøgspersoner havde ingen immunologisk eller virologisk evidens på tidligere SARS-CoV-2-infektion ved baseline. GMR for de neutraliserende antistoftitre hos børn i alderen 6 år til og med 11 år sammenlignet med voksne i alderen 18 til 25 år var 1 239 (95 % KI: 1 072; 1 432). Forskellen i seroresponsrater var 0,1 % (95 % KI: -1,9; 2,1). Noninferioritetskriterier (nedre grænse af 95 % KI for GMR > 0,67 og nedre grænse af 95 % KI for forskellen i seroresponsrater > -10 %) var opfyldt.

Immunogenicitet hos børn i alderen 6 år til og med 11 år – efter Spikevax (original) booster-dosis

Det primære immunogenicitetsmål for boosterfasen i dette studie var at udlede virkning af booster-dosis hos deltagere i alderen 6 år til og med 11 år ved at sammenligne post-booster-immunrespons (dag 29) med dem opnået efter dosis 2 i den primære serie (dag 57) hos unge voksne (18 år til 25 år) i dette studie, hvor der blev vist 93 % virkning. Virkning af 25 mikrogram Spikevax booster-dosis udledes, hvis immunrespons efter booster-dosis (neutraliserende antistoffer [nAb] geometrisk gennemsnitskoncentration [GMC] og seroresponsrate [SRR]) opfylder forudspecificerede noninferioritetskriterier (for både GMC og SRR) sammenlignet med dem, der er målt efter fuldførelse af 100 mikrogram Spikevax primære serie blandt en undergruppe af unge voksne (18 år til 25 år) i det pivotale virkningsstudie for voksne.

I en åben fase af dette studie modtog deltagere i alderen 6 år til og med 11 år en enkelt booster-dosis mindst 6 måneder efter afslutningen af den primære serie (to doser med 1 måneds mellemrum). Den primære immunogenicitetsanalysepopulation inkluderede 95 deltagere i alderen fra 6 år til og med 11 år, som fik en booster-dosis, og en tilfældig undergruppe af 295 deltagere fra studiet af unge voksne (alder ≥ 18 til ≤ 25 år), som fik to doser med 1 måneds mellemrum med Spikevax. Begge grupper af deltagere inkluderet i analysepopulationen havde ingen serologisk eller virologisk evidens for SARS-CoV-2-infektion før henholdsvis den første dosis i den primære serie eller før booster-dosis.

Hos de 95 deltagere var GMC på booster-dosis-dag 29 5 847,5 (95 % KI: 4 999,6; 6 839,1). SRR var 100 (95 % KI: 95,9; 100,0). Serum-nAb-niveauer for børn på 6 år til og med 11 år i per protokol-immunogenicitetsundergruppen med negativ præ-booster-status for SARS-CoV-2 og sammenligningen med dem for unge voksne (18 år til 25 år) blev undersøgt. GMR for booster-dosis-dag 29-GMC var sammenlignet med dag 57-GMC for unge voksne 4,2 (95 % KI: 3,5; 5,0), hvilket opfylder noninferioritetskriterierne (dvs. nedre grænse for 95 % KI $>0,667$). SRR-forskellen var 0,7 % (95 % KI: -3,5; 2,4), hvilket opfylder noninferioritetskriterierne (nedre grænse af 95 % for SRR-forskellen >-10 %).

De forudspecificerede succeskriterier for det primære immunogenicitetsmål blev opfyldt, hvilket gjorde det muligt at udlede booster-dosisvaccinens virkning. Den hurtige hukommelsesrespons, der fremkommer inden for 4 uger efter booster-dosering, er bevis på den robuste priming induceret af Spikevax-primærserien.

Neutraliserende antistof mod B.1.617.2 (Delta)-varianten hos børn i alderen 6 år til og med 11 år
Serumprøver af per protokol-immunogenicitetsundergruppen (n=134) i det igangværende pædiatriske studie indhentet ved baseline og på dag 57 blev testet med en PsVNA baseret på B.1.617.2 (Delta)-varianten.

Hos børn i alderen 6 år til og med 11 år var GMFR fra baseline til dag 57 81,77 (95 % KI: 70,38; 95,00) for Delta-varianten (målt ved PsVNA). Desuden opfyldte 99,3 % af børnene definitionen af serorespons.

Klinisk virkning hos børn i alderen 6 måneder til og med 5 år

Et igangværende fase 2/3-studie blev udført til evaluering af sikkerheden, tolerabiliteten, reaktogeniciteten og virkningen af Spikevax hos raske børn i alderen 6 måneder til og med 11 år. Dette studie indrullerede børn i 3 aldersgrupper: 6 måneder til og med 11 år, 2 år til og med 5 år og 6 måneder til og med 23 måneder.

En deskriptiv virkningsanalyse, der evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde opstået op til data-afskæringsdatoen den 21. februar 2022 blev udført hos 5 476 deltagere i alderen 6 måneder til og med 5 år, som modtog to doser (ved måned 0 og 1) af enten Spikevax (n = 4 105) eller placebo (n = 1 371) og havde en negativ baseline SARS-CoV-2-status (benævnes per protokol-sæt forvirkning). Der var ingen betydelige forskelle i demografi mellem deltagere, der fik Spikevax, og deltagere, der fik placebo.

Medianlængden for opfølgning for virkning efter dosis 2 var 71 dage for deltagere i alderen 2 år til og med 5 år og 68 dage for deltagere i alderen 6 måneder til og med 23 måneder.

Vaccinevirkningen i dette studie blev observeret i den periode, hvor B.1.1.529 (Omicron)-varianten var den dominerende, cirkulerende variant.

Vaccinevirkning (VE) i del 2 for per protokol-sættet for virkning for COVID-19-tilfælde 14 dage eller flere efter dosis 2 ved hjælp af "COVID-19 P301-tilfældedefinitionen" (dvs. definitionen anvendt i det pivotale virkningsstudie med voksne) var 46,4 % (95 % KI: 19,8; 63,8) for børn i alderen 2 år til og med 5 år og 31,5 % (95 % KI: -27,7; 62,0) for børn i alderen 6 måneder til 23 måneder.

Immunogenicitet hos børn i alderen 6 måneder til og med 5 år

Hos børn i alderen 2 år til og med 5 år viste sammenligning af nAb-responser på dag 57 i denne del 2 per protokol-immunogenicitetsundergruppe (n = 264; 25 mikrogram) med dem for unge voksne (n = 295; 100 mikrogram) en GMR på 1,014 (95 % KI: 0,881; 1,167), der opfyldte noninferioritet-succeskriterierne (dvs. nedre grænse for 95 % KI for GMR $\geq 0,67$, punkttestimat $\geq 0,8$). Den geometriske gennemsnitlige foldstigning (GMFR) fra baseline til dag 57 for disse børn var 183,3 (95 % KI: 164,03; 204,91). Forskellen i seroresponsrater (SRR) mellem børn og unge voksne var 0,4 % (95 % KI: 2,7 %; 1,5 %), hvilket også opfyldte noninferioritet-succeskriterierne (nedre grænse for 95 % KI af SRR-forskellen > -10 %).

For spædbørn og småbørn i alderen fra 6 måneder til og med 23 måneder viste sammenligning af nAb-responser på dag 57 i denne del 2 per protokol-immunogenicitetsundergruppe (n = 230; 25 mikrogram) med dem fra unge voksne (n = 295; 100 mikrogram) en GMR på 1,280 (95 % KI: 1,115; 1,470), der opfyldte noninferioritet-succeskriterierne (dvs. nedre grænse for 95 % KI for GMR \geq 0,67, punkttestimat \geq 0,8). Forskellen i SRR-rater mellem spædbørn/småbørn og unge voksne var 0,7 % (95 % KI: -1,0 %; 2,5 %), hvilket også opfyldte noninferioritet-succeskriterierne (nedre grænse for 95 % KI for forskellen i seroresponsrater $>$ -10 %).

Følgelig blev de forudspecificerede succeskriterier for det primære immunogenicitetsmål opfyldt for begge aldersgrupper, hvilket gjorde det muligt at udlede en effekt ved 25 mikrogram hos både børn fra 2 år til og med 5 år og spædbørn og småbørn i alderen 6 måneder til og med 23 måneder (tabel 6 og 7).

Tabel 6. Sammenfatning af geometrisk gennemsnitligt koncentrationsforhold og seroresponsrate – sammenligning af børn i alderen 6 måneder til og med 23 måneder med deltagere i alderen 18 år til og med 25 år – per protokol-immunogenicitetsæt

		6 måneder til og med 23 måneder n=230	18 år til og med 25 år n=291	6 måneder til og med 23 måneder/ 18 år til og med 25 år	
Test	Tids-punkt	GMC (95 % KI)*	GMC (95 % KI)*	GMC ratio (95 % KI) ^a	Opfylder noninferioritetskriterier (J/N) ^b
SARS-CoV-2 Neutraliserings-test ^c	28 dage efter dosis 2	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Serorespons % (95 % KI)^d	Serorespons % (95 % KI)^d	Forskel i serorespons-rate % (95 % KI)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrisk middelkoncentration

n = antal deltagere uden manglende data ved baseline og dag 57

*Antistofværdier rapporteret som under den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) erstattes af 0,5 x LLOQ. Værdier større end den øvre grænse for kvantificering (ULOQ) erstattes af ULOQ, hvis faktiske værdier ikke er tilgængelige.

^a De log-transformerede antistofniveauer analyseres ved hjælp af en analyse af kovariansmodel (ANCOVA) med gruppevariablen (deltagere i alderen 6 måneder til og med 5 år og unge voksne) som fastvirkning. De resulterende LS-middelværdier, forskel af LS-middelværdier og 95 % KI transformeres tilbage til den oprindelige skala til præsentation.

^b Noninferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % KI for GMC-forholdet er større end 0,67 med et punkttestimat på $>$ 0,8 og den nedre grænse for det 2-sidede 95 % KI for forskel i seroresponsrate er større end -10 % med et punkttestimat på $>$ -5 %.

^c De endelige geometriske middel-antistofkoncentrationer (GMC) i AU/ml blev bestemt ved anvendelse af SARS-CoV-2-mikroneutraliseringsstest.

^d Serorespons som følge af vaccination specifik for SARS-CoV-2 RVP-neutraliserende antistofkoncentration på et individniveau er defineret i protokollen som en ændring fra under LLOQ til lig med eller over 4 x LLOQ eller mindst en 4-fold-stigning, hvis baseline er lig med eller over LLOQ. Serorespons 95 % KI beregnes ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.

^e Forskel i seroresponsrate 95 % KI beregnes ved hjælp af Miettinen-Nurminen (score) konfidensgrænser.

Tabel 7. Sammenfatning af geometrisk gennemsnitligt koncentrationsforhold og seroresponsrate – sammenligning af børn i alderen 2 år til og med 5 år med deltagere i alderen 18 år til og med 25 år – per protokol-immunogenicitetsæt

		2 år til og med 5 år n=264	18 år til og med 25 år n=291	2 år til og med 5 år / 18 år til og med 25 år	
Test	Tids- punkt	GMC (95% KI)*	GMC (95% KI)*	GMC ratio (95% KI) ^a	Opfylder noninferioritetskriterier (J/N) ^b
SARS-CoV-2 Neutraliserings- test ^c	28 dage efter dosis 2	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		Serorespons % (95 % KI)^d	Serorespons % (95 % KI)^d	Forskel i serorespons- rate % (95 % KI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisk middelkoncentration

n = antal deltagere uden manglende data ved baseline og dag 57

*Antistofværdier rapporteret som under den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) erstattes af 0,5 x LLOQ. Værdier større end den øvre grænse for kvantificering (ULOQ) erstattes af ULOQ, hvis faktiske værdier ikke er tilgængelige.

^a De log-transformerede antistofniveauer analyseres ved hjælp af en analyse af kovariansmodel (ANCOVA) med gruppevariablen (deltagere i alderen 6 måneder til og med 5 år og unge voksne) som fastvirkning. De resulterende LS-middelværdier, forskel af LS-middelværdier og 95 % KI transformeres tilbage til den oprindelige skala til præsentation.

^b Noninferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % KI for GMC-forholdet er større end 0,67 med et punkttestimat på > 0,8 og den nedre grænse for det 2-sidede 95 % KI for forskel i seroresponsrate er større end -10 % med et punkttestimat på > -5 %.

^c De endelige geometriske middel-antistofkoncentrationer (GMC) i AU/ml blev bestemt ved anvendelse af SARS-CoV-2-mikroneutraliseringstest.

^d Serorespons som følge af vaccination specifik for SARS-CoV-2 RVP-neutraliserende antistofkoncentration på et individniveau er defineret i protokollen som en ændring fra under LLOQ til lig med eller over 4 x LLOQ eller mindst en 4-fold-stigning, hvis baseline er lig med eller over LLOQ. Serorespons 95 % KI beregnes ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden.

^e Forskel i seroresponsrate 95 % KI beregnes ved hjælp af Miettinen-Nurminen (score) konfidensgrænser.

Ældre

Spikevax (original) blev vurderet hos personer på 6 måneder og derover, herunder 3 768 forsøgspersoner på 65 år og derover. Virkningen af Spikevax (original) var sammenlignelig hos ældre (≥ 65 år) og yngre voksne forsøgspersoner (18-64 år).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Spikevax (original) i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Generel toksicitet

Der er udført generelle toksicitetsforsøg med rotter (som fik op til 4 intramuskulære doser, der oversteg den humane dosis, én gang hver 2. uge). Forbigående og reversibelt ødem og erytem på injektionsstedet og reversible ændringer i laboratorietests (herunder forøgelse i eosinofiler, aktiveret partiel thromboplastintid og fibrinogen) blev observeret. Resultaterne tyder på, at toksicitetspotentialer for mennesker er lavt.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

In vitro og *in vivo* genotoksicitetsstudier blev udført med den nye lipidkomponent SM-102 i vaccinen. Resultaterne tyder på, at genotoksicitetspotentialer for mennesker er meget lavt. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

Reproduktionstoksicitet

I et udviklingstoksicitetsforsøg blev 0,2 ml vaccineformulering indeholdende samme mængde mRNA (100 mikrogram) og andre hjælpestoffer som indeholdt i én enkelt human dosis Spikevax (original) administreret intramuskulært til hunrotter fire gange: 28 og 14 dage inden parring og på gestationsdag 1 og 13. SARS-CoV-2 immunstofrespons var til stede i moderdyr fra før parring til forsøgets afslutning på laktationsdag 21 samt i fostre og afkom. Der var ingen vaccinerelaterede bivirkninger på hunlig fertilitet, drægtighed, embryonal/føtal eller afkommets udvikling eller postnatal udvikling. Der foreligger ingen data for placentar overførsel af Spikevax (original)-vaccine eller dens udskillelse i mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

SM-102 (heptadecan-9-yl 8{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6(undecyloxy)hexyl]amino}octanoat)

Cholesterol

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglycol-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Eddikesyre

Natriumacetattrihydrat

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndes.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet flerdosis hætteglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion)

9 måneder ved -50 °C til -15 °C.

Inden for et tidsrum på 9 måneder efter udtagning fra fryser kan det uåbnede hætteglas med vaccine opbevares nedkølet ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys i maksimalt 30 dage. Inden for dette tidsrum kan der bruges op til 12 timer på transport ved 2 °C til 8 °C (se pkt. 6.4).

Der er også blevet vist kemisk og fysisk stabilitet for uåbnede hætteglas med vaccine ved opbevaring i 12 måneder ved temperaturer fra -50 °C til -15 °C, **forudsat at det uåbnede hætteglas efter optøning og opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, beskyttet mod lys, **bliver brugt op inden for maksimalt 14 dage** (i stedet for 30 dage ved opbevaring ved temperaturer fra -50 °C til -15 °C i 9 måneder), men den samlede opbevaringstid må ikke overskride 12 måneder.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Den uåbnede vaccine kan opbevares ved 8 °C til 25 °C i op til 24 timer efter udtagning fra køleskab.

Punkteret flerdosis hætteglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion)

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 19 timer ved 2 °C til 25 °C efter første punktering (inden for den tilladte anvendelsesperiode på henholdsvis 30 dage eller 14 dage ved 2 °C til 8 °C og inklusive 24 timer ved 8 °C til 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges omgående. Hvis vaccinen ikke bruges omgående, hviler ansvaret for opbevaringstider og -forhold under brug på brugeren.

Uåbnet enkeltdosis hætteglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion)

9 måneder ved -50 °C til -15 °C.

Inden for et tidsrum på 9 måneder efter udtagning fra fryser kan det uåbnede enkeltdosis hætteglas opbevares nedkølet ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys i maksimalt 30 dage. Inden for dette tidsrum kan der bruges op til 12 timer på transport ved 2 °C til 8 °C (se pkt. 6.4).

Der er også blevet vist kemisk og fysisk stabilitet for uåbnede enkeltdosis hætteglas ved opbevaring i 12 måneder ved temperaturer fra -50 °C til -15 °C, **forudsat at det uåbnede enkeltdosis hætteglas efter optøning og opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, beskyttet mod lys, **bliver brugt op inden for maksimalt 14 dage** (i stedet for 30 dage ved opbevaring ved temperaturer fra -50 °C til -15 °C i 9 måneder), men den samlede opbevaringstid må ikke overskride 12 måneder.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Enkeltdosis hætteglas kan opbevares ved 8 °C til 25 °C i op til 24 timer efter udtagning fra køleskab.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion i fyldt injektionssprøjte

9 måneder ved -50 °C til -15 °C.

Inden for et tidsrum på 9 måneder efter udtagning fra fryser kan fyldte injektionssprøjter opbevares nedkølet ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys i maksimalt 30 dage (se pkt. 6.4).

Der er også blevet vist kemisk og fysisk stabilitet for uåbnede fyldte injektionssprøjter ved opbevaring i 12 måneder ved temperaturer fra -50 °C til -15 °C, **forudsat at den fyldte injektionssprøjte efter optøning og opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys, bliver brugt op inden for maksimalt 14 dage** (i stedet for 30 dage ved opbevaring ved temperaturer fra -50 °C til -15 °C i 9 måneder), men den samlede opbevaringstid må ikke overskride 12 måneder.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Fyldte injektionssprøjter kan opbevares ved 8 °C til 25 °C i op til 24 timer efter udtagning fra køleskab.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion (flerdosis hætteglas)

Opbevares i dybfryser ved -50 °C til -15 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold efter optøning, se pkt. 6.3.

For opbevaringsforhold af flerdosis hætteglas efter anbrud, se pkt. 6.3.

Transport af optøede flerdosis hætteglas i flydende form ved 2 °C til 8 °C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er muligt, støtter forhåndenværende data transport af et eller flere optøede hætteglas i flydende form i op til 12 timer ved 2 °C til 8 °C (inden for opbevaringstiden på henholdsvis 30 dage eller 14 dage ved 2 °C til 8 °C). Efter optøning og transport i flydende form ved 2 °C til 8 °C må hætteglassene ikke nedfryses igen, men skal opbevares ved 2 °C til 8 °C indtil brug.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion (enkeldosis hætteglas)

Opbevares i dybfryser ved -50 °C til -15 °C.

Opbevar enkeltdosis hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold efter optøning, se pkt. 6.3.

Transport af enkeltdosis hætteglas i flydende form ved 2 °C til 8 °C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er muligt, støtter forhåndenværende data transport af et eller flere optøede enkeltdosis hætteglas i flydende form ved 2 °C til 8 °C (inden for opbevaringstiden på henholdsvis 30 dage eller 14 dage ved 2 °C til 8 °C). Efter optøning og transport i flydende form ved 2 °C til 8 °C må enkeltdosis hætteglas ikke nedfryses igen, men skal opbevares ved 2 °C til 8 °C indtil brug.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion i fyldt injektionssprøjte

Opbevares i dybfryser ved -50 °C til -15 °C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold efter optøning, se pkt. 6.3.

Transport af optøede fyldte injektionssprøjter i flydende form ved 2 °C til 8 °C

Hvis transport ved -50 °C til -15 °C ikke er muligt, støtter forhåndenværende data transport af en eller flere optøede fyldte injektionssprøjter i flydende form ved 2 °C til 8 °C (inden for opbevaringstiden på

henholdsvis 30 dage eller 14 dage ved 2 °C til 8 °C). Efter optøning og transport i flydende form ved 2 °C til 8 °C må fyldte injektionssprøjter ikke nedfryses igen, men skal opbevares ved 2 °C til 8 °C indtil brug.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion (flerdosis hætteglas)

2,5 ml dispersion i et (type 1-glas eller type 1-ækvivalent glas eller cyklisk olefinpolymer med indre barrierebelægning) flerdosis hætteglas med en prop (chlorbutylgummi) og en blå flip-off-plastikhætte med forsegling (aluminium).

Pakningsstørrelse: 10 flerdosis hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion (enkeltdosis hætteglas)

0,5 ml dispersion i et (type 1-glas eller type 1-ækvivalent glas) enkeltdosis hætteglas med en prop (chlorbutylgummi) og en blå flip-off-plastikhætte med forsegling (aluminium).

Pakningsstørrelse: 10 enkeltdosis hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml dispersion i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk olefinpolymer) med en stempelprop (belagt brombutylgummi) og en vippehætte (brombutylgummi, uden kanyle).

Den fyldte injektionssprøjte er pakket i 5 klare blisterpakninger med 2 fyldte injektionssprøjter i hver blister.

Pakningsstørrelse: 10 fyldte injektionssprøjter. Hver injektionssprøjte indeholder 0,5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vaccinen skal klargøres og administreres af en uddannet sundhedsperson ved hjælp af aseptiske teknikker for at sikre dispersionens sterilitet.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram/50 mikrogram)/ml injektionsvæske, dispersion (flerdosis hætteglas)

Vaccinen er klar til brug, når den er optøet.

Må ikke omrystes eller fortyndes. Vend forsigtigt hætteglasset op og ned efter optøning og før hver udtrækning.

Det skal sikres, at hætteglasset har en blå flip-off-hætte, og at produktnavnet er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Hvis hætteglasset har en blå flip-off-hætte, og produktnavnet er Spikevax 0,1 mg/ml eller Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, skal produktresuméerne for disse produkter konsulteres.

Stik gennem proppen, helst på et nyt sted hver gang.

Hvert flerdosis hætteglas indeholder et overskud for at sikre, at der kan leveres 5 doser à 0,5 ml eller maksimalt 10 doser à 0,25 ml, afhængigt af den individuelle persons alder.

Hvert flerdosis hætteglas skal optøs før brug ifølge instruktionerne nedenfor (tabel 8). Hvis hætteglasset optøs i køleskab, skal det opbevares ved rumtemperatur i 15 minutter før administration.

Tabel 8: Optøningsinstruktioner for flerdosis hætteglas før brug

Konfiguration	Optøningsinstruktioner og -varighed			
	Optønings-temperatur (i køleskab)	Optønings-varighed	Optønings-temperatur (ved rumtemperatur)	Optøningsvarighed
Flerdosis hætteglas	2 – 8 °C	2 timer og 30 minutter	15 – 25 °C	1 time

Instruktioner efter optøning

Ikke-punkteret hætteglas

Maksimumtlider

30 dage
Køleskab
Ved opbevaring i fryser i 7 måneder
-2 °C til 8 °C

24 timer
Fald opbevaring op til stuetemperatur
8 °C til 25 °C

14 dage
Rumtemperatur
Ved opbevaring i fryser i 12 måneder
-2 °C til 8 °C

24 timer
Fald opbevaring op til stuetemperatur
8 °C til 25 °C

Efter udtrækning af første dosis

Maksimumtlid

19 timer
Køleskab eller stuetemperatur

Hætteglasset skal opbevares mellem 2° og 25 °C. Notér dato og tidspunkt for åbning på hætteglassets etiket.
Kassér punkteret hætteglas efter 19 timer.

*Når det opbevares i 12 måneder ved -50 °C til -15 °C under forudsætning af, at hætteglasset efter optøning opbevares ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys, og anvendes inden for maksimalt 14 dage (i stedet for 30 dage, hvis det opbevares ved -50 °C til -15 °C i 7 måneder) men ikke overstige den samlede opbevaringstid på 12 måneder.

Træk hver vaccinedosis op fra hætteglasset med en ny steril kanyl og injektionssprøjte til hver injektion for at forhindre overførsel af smitstoffer fra en person til en anden. **Dosen i injektionssprøjten skal anvendes straks.**

Når hætteglasset er punkteret for udtrækning af den første dosis, skal vaccinen straks anvendes og kasseres efter 19 timer.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Optøet vaccine må ALDRIG nedfryses igen

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion (enkeltdosis hætteglas)

Vaccinen er klar til brug efter optøning.

Må ikke omrystes eller fortyndes. Vend forsigtigt hætteglasset op og ned efter optøning, og før vaccinen trækkes op.

Det skal sikres, at hætteglasset har en blå flip-off-hætte, og at produktnavnet er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Hvis hætteglasset har en blå flip-off-hætte, og produktnavnet er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, skal produktresuméet for dette produkt konsulteres.

Hvert enkeltdosis hætteglas skal optøs før brug ifølge nedenstående instruktioner. Hvert enkeltdosis hætteglas eller æsken, der indeholder 10 hætteglas, kan optøs enten i køleskab eller ved rumtemperatur (tabel 9).

Tabel 9: Optøningsinstruktioner for enkeltdosis hætteglas og æsker før brug

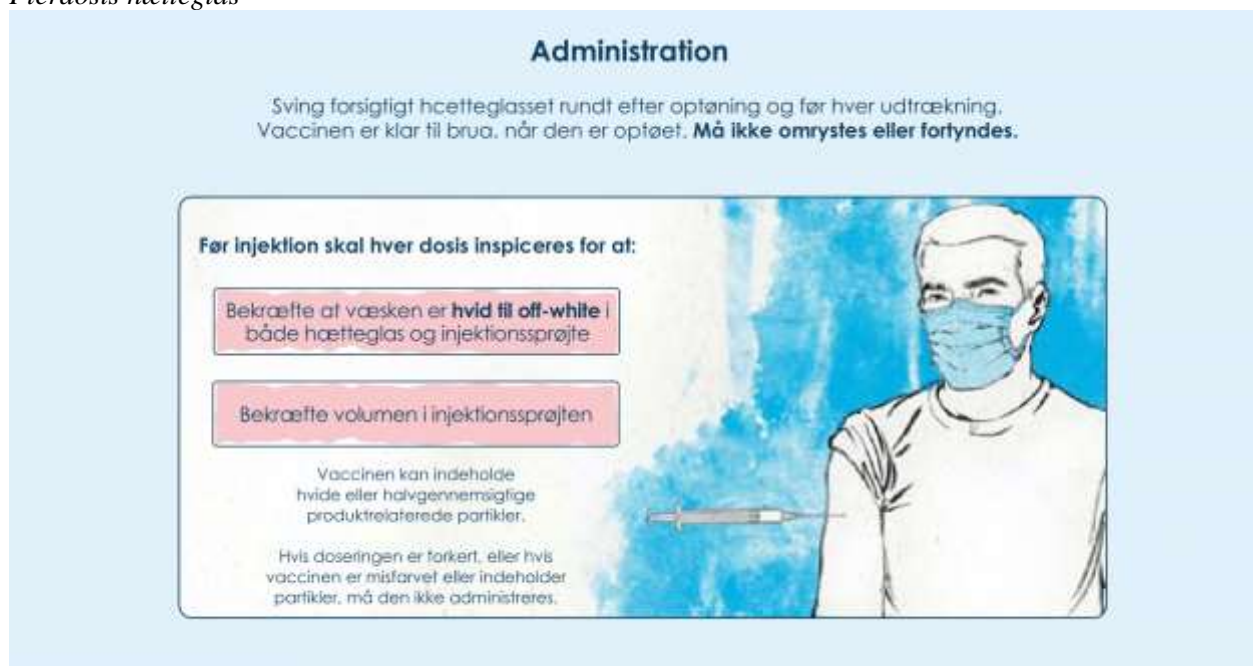
Konfiguration	Optøningsinstruktioner og -varighed			
	Optønings-temperatur (i køleskab)	Optønings-varighed	Optønings-temperatur (ved rumtemperatur)	Optøningsvarighed
Enkeltdosis hætteglas	2 °C til 8 °C	45 minutter	15 °C–25 °C	15 minutter
Æske	2 °C til 8 °C	1 time og 45 minutter	15 °C–25 °C	45 minutter

Hvis hætteglassene optøs ved 2 °C til 8 °C, skal hvert hætteglas opbevares ved rumtemperatur (15 °C til 25 °C) i ca. 15 minutter før administration.

Administration

Vaccinen skal administreres intramuskulært. Det fortrukne sted er deltamusklen på overarmen. Vaccinen må ikke administreres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Flerdosis hætteglas



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogram/25 mikrogram injektionsvæske, dispersion i fyldt injektionssprøjte

Indholdet i den fyldte injektionssprøjte må ikke omrystes eller fortyndes.

Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Vaccinen er klar til brug, når den er optøet.

Der kan administreres en (1) dosis på 0,5 ml fra hver fyldt injektionssprøjte.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 leveres i en enkeltdosis fyldt injektionssprøjte (uden kanyler), der indeholder 0,5 ml (25 mikrogram elasomeran og 25 mikrogram davesomeran) mRNA, og skal optøs før administration.

Hver fyldt injektionssprøjte optøs før brug ifølge nedenstående instruktioner. Sprøjter kan optøs i blisterpakningerne (hver blister indeholder 2 fyldte injektionssprøjter) eller i selve æsken, enten i køleskab eller ved rumtemperatur (tabel 10).

Tabel 10: Optøningsinstruktioner for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 fyldte injektionssprøjter og æsker før brug

Konfiguration	Optøningsinstruktioner og -varighed			
	Optønings-temperatur (i køleskab) (°C)	Optønings-varighed (minutter)	Optønings-temperatur (ved rumtemperatur) (°C)	Optøningsvarighed (minutter)
Fyldte injektionssprøjter i blisterpakning	2 – 8	55	15 – 25	45
Æske	2 – 8	155	15 – 25	140

Det skal sikres, at produktnavnet for den fyldte injektionssprøjte er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Hvis produktnavnet er Spikevax 50 mikrogram eller Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, skal produktresuméerne for disse produkter konsulteres.

Håndteringsinstruktioner for Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 fyldte injektionssprøjter

- Hver fyldt injektionssprøjte opbevares ved rumtemperatur (15 °C til 25 °C) i 15 minutter før administration.
- Må ikke omrystes.
- Fyldte injektionssprøjter skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 er en hvid til off-white dispersion. Den kan indeholde hvide eller halvgennemsigtige produktrelaterede partikler. Vaccinen må ikke administreres, hvis den er misfarvet eller indeholder andre partikler.
- Der medfølger ikke kanyler i æskerne med fyldte injektionssprøjter.
- Der skal anvendes en steril kanyle af passende størrelse til intramuskulær injektion (21-gauge eller tyndere).
- Vippehætten fjernes fra injektionssprøjten ved at dreje den mod uret.
- Kanylen påsættes ved at dreje den med uret, indtil den sidder godt fast på sprøjten.
- Hætten tages af kanylen, når den er klar til administration.
- Hele dosen administreres intramuskulært.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1507/006

EU/1/20/1507/009
EU/1/20/1507/010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. januar 2021
Dato for seneste fornyelse: 3. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

09/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.