

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză care conține 10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau un maximum de 20 de doze a câte 0,25 ml fiecare.

O doză (0,5 ml) conține ARN mesager (ARNm) 100 de micrograme (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

O doză (0,25 ml) conține ARN mesager (ARNm) 50 micrograme (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

ARN mesager (ARNm) monocatenar, cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro*, acelulare, de la modele de ADN corespunzătoare, ce codifică proteina virală de suprafață (S) a SARS-CoV-2.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă
Dispersie de culoare albă până la aproape albă (pH: 7,0 - 8,0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spikevax este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste.

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare primară

Persoane cu vârsta de minimum 12 ani

Spikevax este administrat conform unei scheme cu 2 (două) doze a câte 100 micrograme (0,5 ml fiecare). A doua doză trebuie administrată la 28 de zile după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doza de rapel

Persoane cu vârsta de minimum 18 ani

O doză de rapel (0,25 ml, care conține 50 micrograme de ARNm, reprezentând jumătate din doza administrată în cadrul schemei de vaccinare primară) de Spikevax poate fi administrată intramuscular la cel puțin 6 luni după a doua doză la persoanele cu vârsta de minimum 18 ani. Decizia privind momentul în care și persoana căreia i se administrează o a treia doză de Spikevax trebuie luată pe baza datelor de eficacitate a vaccinului, luând în considerare datele limitate privind siguranța (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Caracterul interschimbabil al Spikevax cu alte vaccinuri COVID-19, în vederea finalizării imunizării primare sau pentru doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) nu a fost stabilit. Persoanelor cărora li s-a administrat o doză de Spikevax (0,5 ml, 100 micrograme) trebuie să li se administreze a doua doză de Spikevax (0,5 ml, 100 micrograme) în vederea finalizării imunizării.

Persoane imunocompromise sever cu vârsta de 12 ani și peste

A treia doză (0,5 ml, 100 micrograme) poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever după un interval de cel puțin 28 de zile după cea de-a doua doză (a se vedea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Spikevax la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozelor pentru persoanele cu vârsta de peste 65 de ani.

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului.

A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu orice alte vaccinuri sau medicamente.

Pentru măsurile de precauție ce trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind decongelarea, manipularea și eliminarea vaccinului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

S-au raportat cazuri de anafilaxie la persoane cărora li s-a administrat Spikevax. Tratamentul și supravegherea medicale adecvate trebuie să fie mereu ușor accesibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Cea de-a doua doză de vaccin nu trebuie administrată persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după prima doză de Spikevax.

Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax au fost observate cazuri foarte rare de miocardită și pericardită. Aceste cazuri au apărut în principal în decurs de 14 zile de la vaccinare, mai frecvent după a doua administrare a vaccinului și mai frecvent la bărbați mai tineri. Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Persoanele vaccinate trebuie instruite să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă simptome care indică miocardită sau pericardită, cum ar fi dureri toracice (acute și persistente), dispnee sau palpitații după vaccinare.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare ghidurile de specialitate și/sau să solicite consult de specialitate pentru diagnosticarea și tratarea acestei afecțiuni.

Riscul de miocardită după administrarea celei de a treia doze (0,5 ml, 100 micrograme) sau după administrarea dozei de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) de Spikevax nu a fost definit încă.

Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacțiile legate de stres pot apărea în asociere cu vaccinarea, ca reacție psihogenă la injecția cu ac. Este important ca aceste precauții să fie respectate, în vederea evitării altor leziuni cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată în cazul persoanelor cu boală acută severă, însoțită de febră sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei ușoare nu constituie un motiv de amânare a vaccinării.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Ca și în cazul altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor care urmează un tratament anticoagulant sau celor diagnosticate cu trombocitopenie sau orice tulburare hemoragică (precum hemofilia), întrucât în urma administrării intramusculare, la aceste persoane pot să apară hemoragii sau echimoze.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea și siguranța vaccinului nu au fost evaluate în cazul persoanelor imunocompromise, incluzându-le pe cele cărora li se administrează tratament de imunosupresie. Eficacitatea Spikevax poate fi mai scăzută în cazul persoanelor imunocompromise.

Recomandarea de a lua în considerare administrarea unei a treia doze (0,5 ml) la persoanele imunocompromise sever (vezi pct. 4.2) se bazează pe dovezi serologice limitate în cazul pacienților imunocompromiși după transplanturi de organe solide.

Durata protecției

Durata protecției conferite de vaccin nu este cunoscută și încă este în evaluare în cadrul studiilor clinice în desfășurare.

Limitările eficacității vaccinului

Este posibil ca persoanele să nu fie pe deplin protejate timp de până la 14 zile ulterioare administrării celei de-a doua doze. Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca vaccinarea cu Spikevax să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a Spikevax cu alte vaccinuri nu a făcut obiectul studiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există o experiență limitată în privința utilizării Spikevax la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fătului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Administrarea Spikevax în timpul sarcinii trebuie avută în vedere doar în situațiile în care potențialele beneficii depășesc orice potențiale riscuri pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Spikevax este excretat în laptele uman.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Spikevax nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Participanții cu vârsta de peste 18 ani

Siguranța Spikevax a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 30351 de participanți, cu vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=15185) sau placebo (n=15166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7520 (24,8%) de participanți aveau vârsta de 65 de ani și peste.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (92%), oboseală (70%), cefalee (64,7%), mialgie (61,5%), artralgie (64,6%), frisoane (45,4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19,8%), febră (15,5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14,7%) și eritem (10%). Majoritatea acestor reacții adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactivitate a fost asociată cu vârsta mai înaintată.

În general, a existat o incidență mai mare a unor reacții adverse în rândul persoanelor mai tinere: incidența inflamației/durerei la nivelul axilelor, oboseții, cefaleei, mialgiei, artralgiei, frisoanelor, greții/vărsăturilor și febrei a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani, comparativ cu cei cu vârsta de 65 de ani și peste. Reacțiile adverse locale și sistemice au fost raportate mai frecvent după Doza 2, decât după Doza 1.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Datele de siguranță pentru administrarea Spikevax la adolescenți au fost colectate într-un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=2,486) sau placebo (n=1,240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei la care s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (97%), cefalee (78%), oboseală (75%), mialgie (54%), frisoane (49%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilelor (35%), artralgie (35%), greață/vărsături (29%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (28%), eritem la nivelul locului de administrare a injecției (26%) și febră (14%).

Participanți cu vârsta de minimum 18 ani (doza de rapel)

Siguranța, reactivitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) conform schemei de vaccinare primară pentru vaccinul Spikevax. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 167 de participanți s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. Profilul reacțiilor adverse solicitate pentru doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) a fost similar celui observat după a doua doză din cadrul schemei de vaccinare primară.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-un studiu clinic controlat cu placebo, efectuat la 30351 adulți cu vârsta ≥ 18 ani și dintr-un alt studiu efectuat la 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani precum și din experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în funcție de următoarea convenție privind frecvența:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datelor disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 1).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax și din experiența de după punerea pe piață la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse (Reacție adversă)
Tulburări hematologice și limfactice	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută** Hipoestezie
Tulburări cardiace	Necunoscută	Miocardită Pericardită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Eritem la nivelul locului de administrare Urticarie la nivelul locului de administrare Erupecie la nivelul locului de administrare Reacție tardivă la nivelul locului de administrare***
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței****

*Limfadenopatia a fost observată ca limfadenopatie axilară, pe aceeași parte cu locul injectării. În unele cazuri, au fost afectați alți ganglioni limfatici (de exemplu cei de la nivel cervical, supraclavicular).

**În perioada de monitorizare, trei participanți din grupul în care s-a administrat Spikevax și un participant din grupul în care s-a administrat placebo au raportat paralizie facială periferică acută (paralizie). Reacția participanților din grupul în care s-a administrat vaccinul a debutat la 22, 28 și 32 de zile după administrarea Dozei 2.

***Timpul median până la debut a fost de 9 zile după prima injecție și 11 zile după a doua injecție. Durata mediană a fost de 4 zile după prima injecție și 4 zile după a doua injecție.

****Două evenimente adverse grave de tumefiere la nivelul feței au fost raportate la persoanele cărora li s-au administrat anterior injecții de tip umplere dermică. Debutul tumefierii a fost raportat în Ziua 1, respectiv Ziua 3 față de ziua vaccinării.

Reactogenitatea și profilul de siguranță la 343 de subiecți cărora li s-a administrat Spikevax, care erau seropozitivi SARS-CoV-2 la momentul inițial, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții seronegativi SARS-CoV-2 la momentul inițial.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#) și include numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

În caz de supradoză, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și acordarea de tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, alte vaccinuri antivirale, codul ATC: J07BX03

Mecanism de acțiune

Spikevax conține nanoparticule lipidice cu ARNm integrat. ARNm codifică proteina virală de suprafață completă a SARS-CoV-2, cu 2 substituții de prolină în cadrul domeniului 1 al repetării heptadice (S-2P) pentru stabilizarea proteinei de suprafață într-o conformație anterioară fuziunii. După injecția intramusculară, celulele de la locul injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. Sistemul de livrare ARNm se bazează pe principiul și observarea faptului că *in vivo* celulele pot prelua ARNm, îl pot traduce și pot exprima antigenul (antigenii) viral(i) în conformația dorită. ARNm livrat nu pătrunde în nucleul celular și nu interacționează cu genomul, nu se poate reproduce și este exprimat tranzitoriu, în principal prin celule dendritice și macrofage din sinusul subcapsular. Proteina de suprafață - legată de membrană a SARS-CoV-2 exprimată este apoi recunoscută de celulele imunitare ca antigen străin. Acest lucru declanșează răspunsuri ale celulelor T și B pentru generarea anticorpilor de neutralizare funcționali, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19.

Eficacitate clinică la adulți

Studiul clinic de fază 3 efectuat la adulți a fost randomizat, controlat cu placebo și în regim orb pentru observator (NCT04470427) și a exclus persoane imunocompromise sau cărora li s-au administrat imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele sau persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluși. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax sau la 14 zile după orice doză de Spikevax. Participanților li s-a solicitat să respecte un interval minim de 3 luni după administrarea unei transfuzii de sânge/produse plasmatică sau imunoglobuline anterior includerii în studiu, în vederea administrării fie de placebo sau Spikevax.

În total, 30351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Analiza populațională principală pentru studiul eficacității (denumită Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (n=14134), fie placebo (n=14073) și care au avut status negativ la testarea SARS-CoV-2 la momentul inițial. Populația de studiu PPS a inclus 47,4% femei, 52,6% bărbați, 79,5% persoane de origine caucaziană, 9,7% persoane de origine afro-americană, 4,6% persoane de origine asiatică și 6,2% persoane de altă origine. 19,7% dintre participanți au fost identificați ca fiind de origine hispanică sau latino-americană. Vârsta mediană a subiecților a fost de 53 de ani (interval 18-94). Un interval între administrarea dozelor de -7 zile până la +14 zile pentru imunizarea cu a doua doză (programată pentru ziua 29) a fost permis pentru includerea în PPS.

La 98% din persoanele cărora li s-a administrat vaccinul s-a administrat a doua doză la 25 până la 35 de zile după prima doză (corespunzând la -3 până la +7 zile, în jurul intervalului de 28 de zile).

Cazurile de COVID-19 au fost confirmate prin reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptază (RT PCR) și de o comisie de adjudecare clinică.

Eficacitatea globală a vaccinului și pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Analiza eficacității vaccinului: # cazuri COVID-19 confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – set per-protocol

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax			Placebo			% eficacitatea vaccinului (ÎI 95%)*
	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1000 persoane - ani	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1000 persoane - ani	
Global (≥18)	14134	11	3,328	14073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Între 18 și 65	10551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
Între 65 și 75	2953	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: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazuri începând cu 14 zile de la a doua doză.

*Eficacitatea vaccinului și intervalul de încredere (ÎI) de 95% conform modelului stratificat Cox al riscului proporțional

** ÎI nu este ajustat pentru multiplicitate. Analize statistice ajustate pentru multiplicitate au fost efectuate în cadrul unei analize intermediare, pe baza unui număr mai mic de cazuri COVID-19, neraportate aici.

În rândul tuturor subiecților din PPS, nu s-au raportat cazuri de boală COVID-19 severă în grupul la care s-a administrat vaccinul, comparativ cu 30 de cazuri din 185 (16%) raportate în grupul tratat cu placebo. Dintre 30 de participanți cu forma severă a bolii, 9 au fost spitalizați și 2 au fost internați într-o unitate de terapie intensivă. Majoritatea cazurilor severe rămase au îndeplinit doar criteriul de saturație a oxigenului (SpO2) pentru boală severă ($\leq 93\%$ măsurată într-o încăpere situată în condiții de atmosferă la nivelul mării).

Eficacitatea Spikevax împotriva COVID-19, indiferent de infectarea anterioară cu SARS-CoV-2 (determinată prin serologie la momentul inițial și testarea probelor de exsudat nazofaringian), începând de la 14 zile de la administrarea Dozei 2 a fost de 93,6% (interval de încredere 95% de 88,6 96,5%).

Mai mult, analizele per subgrupe pentru criteriile principale de evaluare a eficacității au prezentat estimări punctuale similare privind eficacitatea în funcție de sex, origine etnică și pentru participanții cu comorbidități medicale asociate unui risc crescut de boală COVID-19 severă.

Eficacitate clinică la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Studiul clinic efectuat la adolescenți este de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenicitatea și eficacitatea administrării Spikevax la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Un total de 3732 participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax sau placebo, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (n=2,139) fie de placebo (n=1,042) și au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul Per Protocol. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau afecțiuni medicale pre-existente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei la care s-a administrat placebo.

Boala COVID-19 a fost definită ca boală COVID-19 simptomatică, fiind necesare un test RT-PCR cu rezultat pozitiv și cel puțin 2 simptome sistemice sau un simptom respirator. Studiile au fost inițiate din a 14-a zi după administrarea celei de-a doua doze.

În grupul cu administrare de Spikevax nu au fost persoane cu boală COVID-19 simptomatică (zero cazuri) iar în grupul cu administrare de placebo au fost 4 persoane cu boală COVID-19 simptomatică .

Imunogenicitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

O analiză a non-inferiorității, care evaluează generarea anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și răspunsul pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată în subseturile Per-Protocol pentru imunogenicitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (n=340) în studiul clinic efectuat la adolescenți și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani (n=296) în studiul efectuat la adulți. Subiecții nu au avut dovadă imunologică sau virologică a existenței infectării cu SARS-CoV-2 înainte de începerea studiului. Media geometrică a ratei (MGR) de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,08 (ÎI 95% : 0,94, 1,24). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1.8, 2.4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru MGR > 0.67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

Imunogenitatea la participanții cu vârsta de minimum 18 ani – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) de vaccin Spikevax conform schemei de vaccinare primară. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 149 de participanți (Conform Setului Protocolului) s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 (ÎI 95%: 11,04, 15,59) ori a mediei geometrice (GMFR) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. GMFR a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (ÎI 95%: 1,32, 1,77), comparativ cu valoarea măsurată în intervalul de 28 de zile după doza 2 (din cadrul schemei de vaccinare primară) până la 28 de zile după doza de rapel.

Populația vârstnică

Spikevax a fost evaluat la persoanele cu vârsta 12 ani și peste, incluzând 3768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici (≥ 65 ani) și al subiecților adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spikevax la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitatea generală

Studii privind toxicitatea generală au fost realizate la șobolani (cu administrarea intramusculară a până la 4 doze mai mari decât doza recomandată la om, la interval de 2 săptămâni). În cadrul testelor de laborator s-au observat edem și eritem temporar și reversibil la locul injectării și modificări temporare și reversibile (inclusiv creșteri ale numărului de eozinofile, ale timpului de tromboplastină parțial activată și ale concentrației de fibrinogen). Rezultatele sugerează o toxicitate potențială redusă la om.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* au fost realizate cu ajutorul componentelor lipidice noi SM-102 ale vaccinului. Rezultatele sugerează o genotoxicitate potențială redusă la om. Nu s-au realizat studii privind carcinogenitatea.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra dezvoltării, o doză de 0,2 ml de vaccin ce conține aceeași cantitate de ARNm (100 micrograme) și alte componente incluse într-o singură doză recomandată la om de Spikevax s-a administrat femelelor de șobolan, pe cale intramusculară, în patru momente: la 28 și 14 zile anterior împerecherii și în zilele 1 și 13 de gestație. Răspunsuri cu privire la anticorpii SARS-CoV-2 s-au observat la femele începând din perioada anterioară împerecherii și până la sfârșitul studiului, în ziua de lactație 21, precum și la fete și pui. În cadrul studiului nu s-au raportat efecte adverse generate de vaccin asupra fertilității feminine, dezvoltării fetei și dezvoltării post-natale. Nu există date disponibile privind transferul placentar sau excreția în lapte a vaccinului Spikevax.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lipidă SM-102 (heptadecan-9-il 8-((2-hidroxietyl)[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino) octanoat)

Colesterol

1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină (DSPC)

1,2-dimiristol-rac-glicerol-3-metoxipolietilen-2000 (PEG2000 DMG)

Trometamol

Clorhidrat de trometamol

Acid acetic

Acetat de sodiu trihidrat

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluat.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

7 luni la temperaturi între -25° și -15 °C.

Vaccinul nedeschis poate fi păstrat la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejat de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, se pot alocă până la 12 ore pentru transport.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Vaccinul poate fi păstrat la temperaturi între 8° și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

Flacon punctonat cu acul

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2° și 25 °C, după prima punctonare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C și de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8° și 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator , la temperaturi între -25° și -15°C.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

A nu se păstra pe gheață carbonică sau la temperaturi sub -50°C.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării și primei deschideri, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50° și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane decongelate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C până la utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu 5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutitic) și un capac detașabil din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Fiecare flacon conține 5 ml.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie preparat și administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit, cu ajutorul tehnicilor aseptice, pentru asigurarea sterilității dispersiei injectabile.

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere.

Flacoanele cu Spikevax sunt flacoane multidoză.

Din fiecare flacon se pot extrage zece (10) doze (a câte 0,5 ml fiecare) sau un maximum de douăzeci (20) de doze (a câte 0,25 ml fiecare).

Punționați dopul, de preferat, de fiecare dată, în alt loc. Nu punționați flaconul de mai mult de 20 de ori.

Fiecare flacon conține un surplus, pentru a asigura extragerea a 10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau un maximum de 20 de doze a câte 0,25 ml fiecare.


Flacoanele decongelate și seringile umplute pot fi manipulate în condiții de iluminare din încăpere.

A se păstra la congelator

A se păstra congelat la temperaturi între -25°C și -15°C.

A nu se păstra pe gheață carbonică sau la temperaturi sub -50°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.



Decongețați fiecare flacon înainte de utilizare

Imagini ale flaconului doar în scop ilustrativ

2 ore și 30 de minute la frigider

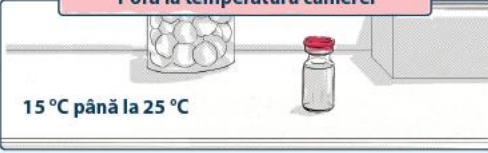

2 °C până la 8 °C
(în perioada de valabilitate de 30 de zile la temperaturi între 2° și 8 °C)

SAU

1 oră la temperatura camerei

15 °C până la 25 °C

Lăsați flaconul la temperatura camerei timp de 15 minute înaintea administrării



Instrucțiuni după decongelare

Flacon nepunționat

30 de zile Durată maximă
Frigider
2 °C până la 8 °C

24 ore A se păstra în spațiul răcoare până la temperatura camerei
8 °C până la 25 °C



După ce a fost extrasă prima doză

19 ore Durată maximă
Frigider sau temperatura camerei

Flaconul trebuie păstrat la temperaturi între 2 °C și 25 °C. Înregistrați data și ora eliminării pe eticheta flaconului.

Eliminați flaconul punționat după 19 ore



Extrageți fiecare doză de vaccin din flacon utilizând un ac și o seringă sterile noi pentru fiecare injecție pentru prevenirea transmiterii de agenți infecțioși de la o persoană la alta.
Doza din seringă trebuie utilizată imediat.

După ce flaconul a fost punționat pentru a extrage prima doză, vaccinul trebuie utilizat imediat și flaconul trebuie eliminat după 19 ore.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Nu recongețați *NICIODATĂ* vaccinul decongelat

Administrare

Rotiți ușor flaconul după decongelare și înainte de fiecare extragere.
Vaccinul este gata de utilizare odată ce este decongelat. **A nu se agita și a nu se dilua.**

**Înainte de injectare, inspectați
fiecare doză pentru:**

A confirma că lichidul este **de culoare albă până
la aproape albă** atât în flacon, cât și în seringă

Se verifică volumul din seringă.

Vaccinul poate să conțină particule albe sau
transparente legate de produs.

Dacă doza este incorectă sau sunt prezente
modificări de culoare sau alte particule
materiale, nu administrați vaccinul.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza 30
28010 Madrid
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1507/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.