

**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 0,2 mg/ml dispersie injectabilă  
 Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă  
 Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
 Vaccin de tip ARNm COVID-19

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

**Tabelul 1. Compoziția calitativă și cantitativă în funcție de concentrație și tipul de recipient**

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză (capac fără filet detașabil roșu)	Maximum 10 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 100 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
		Maximum 20 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză (capac fără filet detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
		Maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.  Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).

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

Pentru lista tuturor excipientilor, 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 6 luni și peste.

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Vezi Tabelul 2 în ceea ce privește administrarea dozelor în funcție de concentrația de Spikevax și de tipul de vaccinare.

**Tabelul 2. Doze de Spikevax pentru schema de vaccinare primară, a treia doză la persoanele imunodeprimare sever și dozele de rapel**

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Schema de vaccinare primară	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	2 (două) doze (de 0,5 ml fiecare, conținând ARNm 100 micrograme)	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	2 (două) doze (de 0,25 ml fiecare, conținând ARNm 50 micrograme, care reprezintă jumătate din doza primară pentru persoanele cu vârsta de 12 ani și peste)	
	A treia doză la persoanele imunodeprimare sever	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 100 micrograme	O a treia doză poate fi administrată la cel puțin 28 de zile după a doua doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 50 micrograme	
Doza de rapel		Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 50 micrograme	Spikevax poate fi utilizat ca rapel la persoanele cu vârsta

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
				de 12 ani și peste care au primit o schemă de vaccinare primară cu Spikevax sau o schemă de vaccinare primară compusă dintr-un alt vaccin ARNm sau un vaccin cu vector adenoviral la cel puțin 3 luni după finalizarea schemei de vaccinare primare (vezi pct. 5.1).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută*</b>	Schema de vaccinare primară†	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	2 (două) doze (de 0,5 ml fiecare, conținând ARNm 50 micrograme fiecare)	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani	2 (două) doze (de 0,25 ml fiecare, conținând ARNm 25 micrograme fiecare), ceea ce reprezintă jumătate din doza primară pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani)*	
	A treia doză la persoane imunodeprimare sever‡	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 50 micrograme	O a treia doză poate fi administrată la cel puțin 28 de zile după a doua doză (vezi pct. 4.8 și 5.1).
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 25 micrograme*	
	Doza de rapel	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 50 micrograme	Spikevax poate fi utilizat ca rapel la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 25 micrograme*	care au primit o schemă de vaccinare primară cu Spikevax sau o schemă de vaccinare primară compusă dintr-un alt vaccin ARNm sau un vaccin cu vector adenoviral la cel puțin 3 luni după finalizarea schemei de vaccinare primare (vezi pct. 5.1).

\*Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

†Pentru schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

‡Pentru persoanele imunocompromise sever cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Spikevax la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Vârșnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei 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 sau, la sugari și copiii mici, în zona anterolaterală a coapsei.

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 medicală adecvate trebuie să fie mereu imediat disponibile în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Dozele ulterioare de vaccin nu trebuie administrate persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după prima doză de Spikevax.

### Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită și pericardită.

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză (vezi pct. 4.8).

Datele disponibile indică faptul că în majoritatea cazurilor are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

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.

### Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții 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 unor 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.

### Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax. Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

### 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 medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Vaccinul antigripal tetravalent cu doză mare poate fi administrat concomitent cu Spikevax.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Un număr mare de date observaționale de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat vreo creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Cu toate că datele despre rezultatele cu privire la sarcină ca urmare a vaccinării în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat un risc crescut de avort spontan. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionului/fătului, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Spikevax poate fi utilizat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la Spikevax a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale de la femeile care au alăptat după vaccinare nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (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

##### *Adulți*

Siguranța Spikevax a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, desfășurat în Statele Unite și care include 30 351 de participanți, cu

vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=15 185) sau placebo (n=15 166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22 831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7 520 (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 (46,4%), 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 au fost ușoare sau moderate ca intensitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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, oboselii, 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, cu mai multe părți, aflat în desfășurare în Statele Unite. Prima porțiune a studiului implică 3 726 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%).

De la acest studiu s-a făcut tranziția la un studiu de fază 2/3 în regim deschis în care la 1 346 de participanți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 5 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Datele privind siguranța pentru Spikevax la copii au fost colectate în cadrul unui studiu clinic de fază 2/3, cu două părți, randomizat, în regim orb pentru observator, efectuat în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Partea 1 este o fază în regim deschis a studiului, pentru evaluarea siguranței, selectarea dozei și evaluarea imunogenității și a inclus 380 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (0,25 ml) de Spikevax. Partea 2 este faza controlată cu placebo pentru evaluarea siguranței și a inclus 4 016 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză (0,25 ml) de Spikevax (n=3 012) sau placebo (n=1 004). În Partea 2 nu a fost inclus niciun participant din Partea 1. Caracteristicile demografice au fost similare în rândul participanților cărora li s-a administrat Spikevax și al celor cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în urma administrării schemei primare de vaccinare (în Partea 2) au fost durerea la locul de administrare a injecției (98,4%), oboseala (73,1%), cefaleea (62,1%), mialgia (35,3%), frisoanele (34,6%), greața/vărsăturile (29,3%), tumefierea/sensibilitatea axilară (27,0%), febra (25,7%), eritemul la locul de administrare a injecției (24,0%), tumefiere la locul de administrare a injecției (22,3%) și artralgia (21,3%).



Protocolul studiului a fost modificat pentru a include o fază în regim deschis cu o doză de rapel, care a inclus 1 294 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cărora li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 6 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

În Statele Unite ale Americii și Canada este în curs de desfășurare un studiu randomizat de fază 2/3, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax. Acest studiu a implicat 10 390 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=7 798) sau placebo (n=2 592).

Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni. Acest studiu pediatric a implicat 6 388 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=4 791) sau placebo (n=1 597). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo.

În acest studiu clinic, reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost iritabilitate/plâns (81,5%), durere la locul de administrare a injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul de administrare a injecției (18,4%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (12,2%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 24 și 36 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%), tumefiere la locul de administrare a injecției (15,7%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (11,5%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 37 de luni și 5 ani după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (83,8%), oboseală (61,9%), cefalee (22,9%), mialgie (22,1%), febră (20,9%), frisoane (16,8%), greață/vărsături (15,2%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (14,3%), artralgie (12,8%), eritem la locul de administrare a injecției (9,5%) și tumefiere la locul de administrare a injecției (8,2%).

#### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-o serie de studii clinice controlate cu placebo:

- 30 351 adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
- 6 388 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 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 ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

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

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 3).

**Tabelul 3: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax și din experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Ameteli
	Rare	Paralizie facială periferică acută‡ Hipoestezie Parestezie
<b>Tulburări cardiace</b>	Foarte rare	Miocardită Pericardită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf Urticarie fizică Urticarie cronică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției Eritem la nivelul locului de administrare a injecției
	Frecvente	Urticarie la nivelul locului de administrare a injecției Erupție la nivelul locului de administrare a injecției Reacție tardivă la nivelul locului de administrare a injecției♦
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare a injecției
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	Cu frecvență necunoscută	Tumefiere extinsă a membrului vaccinat

\*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).

† Observate la populația de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani).

‡ În perioada de monitorizare a siguranței, 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.

§ S-a observat durere abdominală la copiii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani): 0,2% în grupul în care s-a administrat Spikevax și 0% în grupul în care s-a administrat placebo.

¶ Urticaria a fost observată fie cu debut acut (în decurs de câteva zile după vaccinare), fie cu debut întârziat (până la aproximativ două săptămâni după vaccinare).

# Majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară.

♣ 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.

#### *Adulți (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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.

#### *Spikevax (original) la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză (a patra doză în cazul vaccinurilor ARNm și a treia doză în cazul vaccinurilor fără ARNm).

Reactogenitatea a fost consecventă cu profilul cunoscut al Spikevax (original). Nu au existat constatări neprevăzute cu privire la siguranță.

#### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

##### *Miocardită*

Riscul crescut de miocardită după vaccinare cu Spikevax este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Spikevax. Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu aproximativ 1,316 (ÎI 95%: 1,299, 1,333) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu 1,88 (ÎI 95%: 0,956, 2,804) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

## 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 să includă numărul seriei/lotului, dacă acesta este disponibil.

### **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, vaccinuri împotriva COVID-19, codul ATC: J07BN01

#### Mecanism de acțiune

Spikevax (elasomeran) conține ARNm integrat în nanoparticule lipidice. 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 administrării injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. 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

##### *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 antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluse. 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, 30 351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Populația pentru analiza primară a eficacității (denumită „setul per protocol”, Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28 207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (n=14 134), fie placebo (n=14 073) 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 judecare clinică. Eficacitatea globală a vaccinului și pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4: Analiza eficacității vaccinului: cazuri COVID-19# confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – PPS**

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax			Placebo			Procentajul eficacității vaccinului (ÎI 95%)*
	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1 000 persoane-ani	Subiecți N	Cazuri COVID-19 n	Rata incidenței COVID-19 la 1 000 persoane-ani	
Global (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Între 18 și <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)
Între 65 și <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: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile au debutat la 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 în aerul din încăpere).

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% (ÎI 95%: 88,6, 96,5).

Mai mult, analizele per subgrupe ale criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea 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.

#### *Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (setul per protocol) 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 ori (ÎI 95%: 11,04, 15,29) a mediei geometrice (CMG) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. CMG 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.

#### *Imunogenitatea unei doze de rapel după schema de vaccinare primară cu un alt vaccin COVID-19 autorizat la adulți*

Siguranța și imunogenitatea unui rapel heterolog cu Spikevax au fost studiate într-un studiu inițiat de investigator, cu 154 participanți. Intervalul de timp minim între schema de vaccinare primară cu un vaccin împotriva COVID-19 pe bază de vector sau pe bază de ARN și injecția de rapel cu Spikevax a fost de 12 săptămâni (interval: 12 săptămâni până la 20,9 săptămâni). Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 1, înainte de administrare și în Ziua 15 și Ziua 29 după doza de rapel. A fost demonstrat un răspuns la rapel indiferent de schema de vaccinare primară.

Sunt disponibile doar date referitoare la imunogenitatea pe termen scurt, nu se cunosc în prezent protecția pe termen lung și memoria imunologică.

#### *Siguranța și imunogenitatea a șapte vaccinuri împotriva COVID-19 administrate ca o a treia doză (rapel) în Regatul Unit*

COV-BOOST este un studiu multicentric, randomizat, de fază 2, inițiat de investigator, de evaluare a vaccinării cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, cu un subgrup de investigare a imunologiei detaliate. Participanții au fost adulți cu vârsta de 30 de ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (au fost permise comorbiditățile ușoare sau moderate, bine ținute sub control), cărora li se administraseră două doze, fie de vaccin Pfizer-BioNTech, fie de vaccin Oxford-AstraZeneca (prima doză în decembrie 2020, ianuarie 2021 sau februarie 2021) și trecuseră cel puțin 84 zile după a doua doză, până la momentul înrolării. Spikevax a determinat creșterea răspunsurilor imune și de neutralizare și a fost bine tolerat, indiferent de schema de vaccinare primară. Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus, au fost evaluate în Ziua 28 după doza de rapel.

*Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), înainte de rapel și după rapel, la adulți*  
Rezultatele testului de neutralizare cu pseudovirus (TNPsV) împotriva variantei B.1.617.2 (Delta) cu determinare înainte de rapel și în Ziua 29 după rapel a demonstrat că administrarea unei doze de rapel de Spikevax (0,25 ml, 50 micrograme) la adulți a indus o creștere de 17 ori a anticorpilor neutralizanți împotriva variantei Delta, în comparație cu valorile anterioare rapelului (CMG = 17,28; ÎI 95%: 14,38, 20,77; n=295).

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

Studiul clinic aflat în curs de desfășurare la adolescenți este un studiu de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Au fost randomizați în total 3 732 participanți în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax sau placebo constând în ser fiziologic, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3 181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (n=2 139), fie de placebo (n=1 042) și care au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul per protocol, la momentul inițial. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau al afecțiunilor medicale preexistente 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. Cazurile au debutat din a

14-a zi după administrarea celei de-a doua doze.

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

#### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după schema de vaccinare primară cu Spikevax*

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 imunogenitate 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. Raportul mediilor geometrice (RMG) ale titrurilor 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 ratele răspunsului pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1,8, 2,4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

#### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu a fost de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul pentru adulți. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 50 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune de după doza de rapel (media geometrică a concentrației AcN [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare cu Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 5 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 257 de participanți la doza de rapel în acest studiu și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri (vârsta de la  $\geq 18$  până la  $\leq 25$  de ani) care au efectuat anterior o schemă de vaccinare primară cu două doze de Spikevax la 1 lună distanță. Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat semne serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

RMG pentru MGC în Ziua 29 de la administrarea dozei de rapel la adolescenți comparativ cu RMG pentru adulții tineri: în Ziua 57, RMG a fost de 5,1 (ÎI 95%: 4,5, 5,8), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% > 0,667 (1/1,5); estimare punctuală  $\geq 0,8$ ); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: -0,8, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP > -10%).

La cei 257 de participanți, MGC a AcN înainte de administrarea rapelului (Ziua 1 a dozei de rapel) a fost de 400,4 (ÎI 95%: 370,0, 433,4); în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 7 172,0 (ÎI 95%: 6 610,4, 7 781,4). După administrarea rapelului, MGC din Ziua 29 după doza de rapel a crescut de aproximativ 18 ori față de MGC dinainte de administrarea rapelului, demonstrând potența dozei de rapel pentru adolescenți. RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 98,6, 100,0).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea vaccinului din studiul pentru adulți.

### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Studiul pediatric este un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, în curs de desfășurare, de evaluare a siguranței, reactogenității și eficacității Spikevax la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Participanții cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluși din studiu. Au fost randomizați în total 4 011 participanți, în raport de 3:1, pentru a li se administra 2 doze de Spikevax sau placebo reprezentat de ser fiziologic, la interval de 1 lună.

S-a efectuat o analiză secundară de eficacitate, care a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate cumulate până la data limită de colectare a datelor, 10 noiembrie 2021, la 3 497 participanți cărora li s-au administrat două doze (0,25 ml, la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=2 644), fie de placebo (n=853) și care aveau un status SARS-CoV-2 negativ la momentul inițial în setul per protocol. Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo nu au existat diferențe notabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice.

COVID-19 a fost definită drept COVID-19 simptomatică, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile au debutat la 14 zile după administrarea celei de a doua doze.

Au existat trei cazuri de COVID-19 (0,1%) în grupul cu administrarea de Spikevax și patru cazuri de COVID-19 (0,5%) în grupul cu administrare de placebo.

### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

O analiză care evaluează titrurile anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și ratele de răspuns pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (n=319) în studiul clinic efectuat la copii și adolescenți și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani (n=295) în studiul efectuat la adulți. Subiecții nu au prezentat nicio dovadă imunologică sau virologică a existenței infectării cu SARS-CoV-2 înainte de începerea studiului. RMG ale titrurilor anticorpilor neutralizanți funcționali la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,239 (ÎI 95%: 1,072, 1,432). Diferența dintre ratele de răspuns pozitiv a fost de 0,1% (ÎI 95%: -1,9, 2,1). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența cu privire la ratele de răspuns pozitiv > -10%) au fost atinse.

### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu este de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul respectiv, în care a fost demonstrată o eficacitate de 93%. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 25 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune în urma dozei de rapel (media geometrică a concentrației de anticorpi neutralizanți [AcN] [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta între 6 ani și 11 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 6 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 95 de participanți la doza de rapel în rândul persoanelor cu vârsta între 6 ani și 11 ani și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri cărora li s-au administrat două doze de Spikevax (la 1 lună distanță). Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat dovezi serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.



La cei 95 de participanți, în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 5 847,5 (ÎI 95%: 4 999,6 6 839,1). RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 95,9, 100,0). Au fost studiate titrurile serice de AcN pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani din subsetul per protocol pentru imunogenitate cu status negativ al SARS-CoV-2 înainte de rapel și comparația cu cele pentru adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani). RMG pentru MGC în Ziua 29 după administrarea dozei de rapel la adolescenți comparativ cu MGC pentru adulții tineri din Ziua 57 a fost de 4,2 (ÎI 95%: 3,5, 5,0), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI 95% > 0,667); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: -3,5, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP >-10%).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea dozei de rapel a vaccinului. Răspunsul rapid al celulelor cu memorie, evident în decurs de 4 săptămâni de la administrarea dozei de rapel, este o dovadă a pregătirii robuste induse de schema de administrare primară a Spikevax.

#### *Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Probele serice ale subsetului de imunogenitate per protocol (n=134) din studiul pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNPsV asupra variantei B.1.617.2 (Delta).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, CMG de la momentul inițial până în Z57 a fost de 81,77 (ÎI 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNPsV). Mai mult, 99,3% dintre copii au corespuns definiției de răspuns pozitiv.

#### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Este în curs de desfășurare un studiu de fază 2/3 pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani. Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni.

O analiză descriptivă a eficacității care evaluează cazurile confirmate de COVID-19 acumulate până la data limită de colectare a datelor de 21 februarie 2022 a fost efectuată la 5 476 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-au administrat două doze (la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=4 105), fie de placebo (n=1 371) și care au avut status negativ al SARS-CoV-2 la intrarea în studiu (denumit „setul per protocol pentru eficacitate”). Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo, nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește datele demografice.

Durata mediană a urmăririi eficacității după doza 2 a fost de 71 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și de 68 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

Eficacitatea vaccinului în acest studiu a fost observată în perioada în care varianta B.1.1.529 (Omicron) a fost varianta predominantă în circulație.

Eficacitatea vaccinului (EV) în partea a 2-a a setului per protocol pentru eficacitate în cazurile de COVID-19 la 14 zile sau mai mult după doza 2, folosind „definiția cazului de COVID-19 P301” (adică definiția folosită în studiul pivot privind eficacitatea la adulți) a fost de 46,4% (ÎI 95%: 19,8, 63,8) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 31,5% (ÎI 95%: -27,7, 62,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani, compararea răspunsurilor AcN din Ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,014 (ÎI 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG  $\geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Creșterea mediei geometrice (CMG) față de intrarea în studiu până

în Ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (ÎÎ 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de -0,4% (ÎÎ 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎÎ 95% a diferenței RRP > -10%).

Pentru sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni, compararea răspunsurilor AcN din Ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,280 (ÎÎ 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎÎ 95% pentru  $\text{RMG} \geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (ÎÎ 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎÎ 95% a diferenței între ratele de răspuns pozitiv > -10%).

În consecință, criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite pentru ambele grupe de vârstă, permițând să se deducă eficacitatea a 25 micrograme atât la copiii cu vârsta de la 2 la 5 ani, cât și la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni (Tabelele 5 și 6).

**Tabelul 5. Rezumatul privind raportul mediilor geometrice ale concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 6 luni și 23 de luni n=230	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 6 luni și 23 de luni / Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Mom ent	MGC (ÎÎ 95%)*	MGC (ÎÎ 95%)*	Raport MGC (ÎÎ 95%) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) <sup>d</sup>	Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) <sup>d</sup>	Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmic sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimată în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specifice concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare

de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

° Diferența între ÎI 95% al ratei de răspuns pozitiv este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

**Tabelul 6. Rezumatul privind media geometrică a concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 2 ani și 5 ani n=264	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 2 ani și 5 ani/ Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎI 95%)*	MGC (ÎI 95%)*	Raport MGC (ÎI 95%) <sup>a</sup>	Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmice sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎI 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimată în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specifice concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Diferența între ÎI 95% al ratei de răspuns pozitiv este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

#### *Imunogenitatea la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză.

În cadrul studiului, imunogenitatea a fost evaluată prin măsurarea cantității anticorpilor neutralizanți împotriva pseudovirusului care exprima tulpina ancestrală de SARS-CoV-2 (D614G) la 1 lună după

doza 2, doza 3, doza de rapel și până la 12 luni după ultima doză în Partea A, și până la 6 luni după doza de rapel în Partea B.

Trei doze de Spikevax (original) au indus titruri crescute de anticorpi neutralizanți față de cele de dinaintea dozei 1 și de după doza 2. Participanții cu TOS cărora li se administraseră trei doze au obținut un răspuns pozitiv în proporție mai mare decât participanții cărora li se administraseră două doze. Nivelurile de anticorpi neutralizanți observate la participanții cu transplant de ficat cărora li se administraseră trei doze au fost comparabile cu răspunsurile obținute în urma dozei 2 la participanții adulți imunocompetenți, cu rezultat negativ la SARS-CoV-2 la momentul inițial. Răspunsurile anticorpilor neutralizanți au fost în continuare mai scăzute din punct de vedere numeric după doza 3 la participanții cu transplant de rinichi, față de participanții cu transplant de ficat. Nivelurile anticorpilor neutralizanți observate la o lună după doza 3 au persistat timp de șase luni, menținându-se la o valoare de 26 de ori mai mare și cu o rată de răspuns pozitiv de 67% față de momentul inițial.

O a patra doză (de rapel) de Spikevax (original) a îmbunătățit răspunsul anticorpilor neutralizanți la participanții cu TOS în comparație cu cel de după doza 3, indiferent de vaccinurile administrate anterior [ARNm-1273 (Moderna), BNT162b2 sau orice combinație conținând ARNm]; totuși, participanții cu transplant de rinichi au prezentat răspunsuri ale anticorpilor neutralizanți inferioare numeric comparativ cu participanții cu transplant de ficat.

### Vârșnici

Spikevax a fost evaluat la persoanele cu vârsta 6 luni și peste, incluzând 3 768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici ( $\geq 65$  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).

## **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 farmacologice 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

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

Colesterol

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

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxpolietilen-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 multidoză nedeschis (Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În decurs de 9 luni, după scoaterea din congelator, flaconul de vaccin 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 la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele de vaccin nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejat de lumină, **flaconul nedeschis să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

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

Flacon multidoză puncționat cu acul (Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă)

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2 °C și 25 °C, după prima punționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8 °C 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.

#### Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

9 luni la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

În decurs de 9 luni, după scoaterea din congelator, seringile preumplute pot fi păstrate la frigider la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, ferite de lumină, timp de maximum 30 de zile (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată și pentru seringile preumplute nedeschise, păstrate timp de 12 luni la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C, **cu condiția ca, odată decongelată și păstrată la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, ferită de lumină, seringă preumplută să fie utilizată în maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile, când este păstrată la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperaturi cuprinse între 8 °C și 25 °C timp de până la 24 de ore după scoaterea din frigider.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

##### Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului multidoză, vezi pct. 6.3.

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

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C 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 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

##### Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la congelator între -50 °C și -15 °C.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

##### *Transportul seringilor preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C*

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este fezabil, datele disponibile susțin transportul uneia sau mai multor seringi preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în decursul perioadei de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). Odată decongelate și transportate în stare lichidă la

temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, seringile preumplute nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Flacoane multidoză

#### *Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă*

Flacon multidoză cu 5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 sau polimer olefinic ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil din plastic roșu, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 5 ml.

#### *Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă*

Flacon multidoză cu 2,5 ml dispersie (sticlă de tip 1 sau echivalent tip 1 din sticlă sau polimer olefinic ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutil) și un capac fără filet detașabil din plastic albastru, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

### Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută cu 0,5 ml dispersie (polimer olefinic ciclic) cu un dop pentru piston (cauciuc bromobutil acoperit) și un capac pentru vârful (cauciuc bromobutil, fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente, care conțin câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml. Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

## **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.

A se păstra flacoanele și seringile preumplute la congelator la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul și seringă preumplută în cutie pentru a fi protejate de lumină.

### Flacon multidoză

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

#### *Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă*

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

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

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil roșu și dacă denumirea vaccinului este Spikevax 0,2 mg/ml. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 7). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 7. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

**Instrucțiuni după decongelare**

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

- 30 de zile** în frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C
- 24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

- 14 de zile** în frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C
- 24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

**19 ore** în 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 puncționat 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 puncționat 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**

### *Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă*

Din fiecare flacon se pot extrage maximum cinci (5) doze (a câte 0,5 ml fiecare) sau maximum zece (10) doze (a câte 0,25 ml fiecare) (capac fără filet detașabil albastru).

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Puncționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc.

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



Decongeați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 8). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 8. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

### Instrucțiuni după decongelare

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**


**30 de zile** Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

**14 de zile** Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C




**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

**19 ore** 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 puncționat 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 puncționat 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 recongeați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

*Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă*

### 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.**

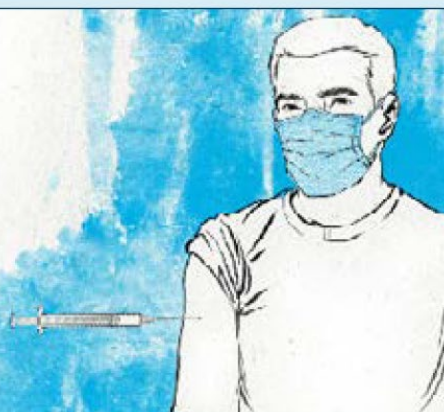
**Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:**

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.



## Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml. Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

Spikevax este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (50 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

Decongețați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 9). Când seringă este decongelată la frigider, lăsați-o la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 9. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax 50 micrograme. Dacă numele medicamentului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

### *Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.

## Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 octombrie 2022

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

▼ 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 bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
 Vaccin de tip ARNm COVID-19

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

**Tabelul 1. Compoziția calitativă și cantitativă a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1**

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză de 2,5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
	Flacon multidoză de 5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 20 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și imelasomeran 12,5 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă</b>	Flacon monodoză de 0,5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).

Elasomeranul este un 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 (original).

Imelasomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

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 bivalent Original/Omicron BA.1 este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19 (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Persoane cu vârsta de 12 ani și peste*

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,5 ml administrată pe cale intramusculară.

*Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,25 ml administrată pe cale intramusculară.

Se recomandă administrarea dozei de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 la interval de cel puțin 3 luni după ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este indicat doar persoanelor cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19.

Pentru detalii privind schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Vârstnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei 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 (original). Tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie mereu imediat disponibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Dozele ulterioare de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu trebuie administrate persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după o doză anterioară de Spikevax (original).

#### Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită și pericardită.

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză (vezi pct. 4.8).

Datele disponibile indică faptul că în majoritatea cazurilor are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

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.

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

#### Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții 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 unor 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.

#### Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax (original). Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

#### Durata protecției

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

#### Limitările eficacității vaccinului

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca vaccinarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat.

#### Excipienți cu efect cunoscut

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 bivalent Original/Omicron BA.1 cu alte vaccinuri nu a făcut obiectul studiilor.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, un număr mare de date observaționale de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat vreo creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Cu toate că datele despre rezultatele cu privire la sarcină ca urmare a vaccinării în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat un risc crescut de avort spontan. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionului/fătului, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Având în vedere că diferențele dintre cele două vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață conținute și că nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește reactogenitatea, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate fi utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la vaccin a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale de la femeile care au alăptat după vaccinare cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 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

#### *Adulți*

Siguranța Spikevax (original) a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, desfășurat în Statele Unite și care include 30 351 de participanți, cu vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=15 185) sau placebo (n=15 166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22 831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7 520 (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 (46,4%), 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 au fost ușoare sau moderate ca intensitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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, oboselii, 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 (original) la adolescenți au fost colectate într-un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, cu mai multe părți, aflat în desfășurare în Statele Unite. Prima porțiune a studiului implică 3 726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=2 486) sau placebo (n=1 240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) 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%).

De la acest studiu s-a făcut tranziția la un studiu de fază 2/3 în regim deschis în care la 1 346 de participanți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 5 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Datele privind siguranța pentru Spikevax (original) la copii au fost colectate în cadrul unui studiu clinic de fază 2/3, cu două părți, randomizat, în regim orb pentru observator, efectuat în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Partea 1 este o fază în regim deschis a studiului, pentru evaluarea siguranței, selectarea dozei și evaluarea imunogenității și a inclus 380 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (0,25 ml) de Spikevax (original). Partea 2 este faza controlată cu placebo pentru evaluarea siguranței și a inclus 4 016 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză (0,25 ml) de Spikevax (original) (n=3 012) sau placebo (n=1 004). În Partea 2 nu a fost inclus niciun participant din Partea 1. Caracteristicile demografice au fost similare în rândul participanților cărora li s-a administrat Spikevax (original) și al celor cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în urma administrării schemei primare de vaccinare (în Partea 2) au fost durerea la locul de administrare a injecției (98,4%), oboseala (73,1%), cefaleea (62,1%), mialgia (35,3%), frisoanele (34,6%), greața/vărsăturile (29,3%), tumefierea/sensibilitatea axilară (27,0%), febra (25,7%), eritemul la locul de administrare a injecției (24,0%), tumefiere la locul de administrare a injecției (22,3%) și artralgia (21,3%).

Protocolul studiului a fost modificat pentru a include o fază în regim deschis cu o doză de rapel, care a inclus 1 294 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cărora li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax (original) cu cel puțin 6 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

În Statele Unite ale Americii și Canada este în curs de desfășurare un studiu randomizat de fază 2/3, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax (original). Acest studiu a implicat 10 390 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=7 798) sau placebo (n=2 592).

Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni. Acest studiu pediatric a implicat 6 388 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=4 791) sau placebo (n=1 597). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo.

În acest studiu clinic, reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost iritabilitate/plâns (81,5%), durere la locul de administrare a injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul de administrare a injecției (18,4%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (12,2%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 24 și 36 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%), tumefiere la locul de administrare a injecției (15,7%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (11,5%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 37 de luni și 5 ani după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (83,8%), oboseală (61,9%), cefalee (22,9%), mialgie (22,1%), febră (20,9%), frisoane (16,8%), greață/vărsături (15,2%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (14,3%), artralgie (12,8%), eritem la locul de administrare a injecției (9,5%) și tumefiere la locul de administrare a injecției (8,2%).

#### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-o serie de studii clinice controlate cu placebo:

- 30 351 adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
- 6 388 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 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 ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

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

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 2).

**Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax (original) și din experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări hematologice și limfactice</b>	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută† Hipoestezie Parestezie
<b>Tulburări cardiace</b>	Foarte rare	Miocardită
		Pericardită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf Urticarie fizică Urticarie cronică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției Eritem la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Urticarie la nivelul locului de administrare a injecției Erupție la nivelul locului de administrare a injecției Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♣
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare a injecției
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	Cu frecvență necunoscută	Tumefiere extinsă a membrului vaccinat

\*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).

† Observate la populația de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani).

‡ În perioada de monitorizare a siguranței, trei participanți din grupul în care s-a administrat Spikevax (original) 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.

§S-a observat durere abdominală la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani): 0,2% în grupul în care s-a administrat Spikevax (original) și 0% în grupul în care s-a administrat placebo.

¶ Urticaria a fost observată fie cu debut acut (în decurs de câteva zile după vaccinare), fie cu debut întârziat (până la aproximativ două săptămâni după vaccinare).

# Majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară.

♣ 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 (original), care erau seropozitivi SARS-CoV-2 la momentul inițial, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții seronegativi SARS-CoV-2 la momentul inițial.

#### *Adulți (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (original). 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.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a avut un profil de reactogenitate similar celui al dozei de rapel de Spikevax (original), administrată ca o a doua doză de rapel. De asemenea, frecvența reacțiilor adverse după imunizarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a fost similară sau mai mică comparativ cu cea determinată de prima doză de rapel cu Spikevax (original) (50 micrograme) și comparativ cu cea determinată de a doua doză de Spikevax (original) (100 micrograme) din cadrul schemei de vaccinare primară. Profilul de siguranță al Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (perioadă medie de urmărire de 113 zile) a fost similar cu profilul de siguranță al Spikevax (original) (perioadă medie de urmărire de 127 de zile).

#### *Spikevax (original) la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză (a patra doză în cazul vaccinurilor ARNm și a treia doză în cazul vaccinurilor fără ARNm).

Reactogenitatea a fost consecventă cu profilul cunoscut al Spikevax (original). Nu au existat constatări neprevăzute cu privire la siguranță.

## Descrierea reacțiilor adverse selecționate

### *Miocardită*

Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Spikevax (original) este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Spikevax (original). Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu aproximativ 1,316 (Î 95%: 1,299, 1,333) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu 1,88 (Î 95%: 0,956, 2,804) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

## 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 să includă numărul seriei/lotului, dacă acesta este disponibil.

## **4.9 Supradozaj**

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, vaccinuri împotriva COVID-19, codul ATC: J07BN01

### Mecanism de acțiune

Spikevax (elasomeran) și Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) conțin ARNm integrat în nanoparticule lipidice. 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 administrării injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. 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

*Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a

administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Studiul P205 Partea G a evaluat siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 atunci când este administrat ca o a doua doză de rapel la adulții cărora li s-au administrat anterior 2 doze de Spikevax (original) (100 micrograme) în cadrul unei scheme de vaccinare primară și o doză de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme) cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare. În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax (original) (50 micrograme) ca o a doua doză de rapel, iar grupul din Partea F servește drept grup comparator necontemporan în cadrul studiului pentru Partea G pentru compararea celor două doze de rapel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original), atunci când sunt administrate ca doze de rapel.

În cadrul acestui studiu, analiza primară a imunogenității s-a bazat pe setul primar de imunogenitate care include participanții fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (înainte de doza de rapel). În cadrul analizei primare, media geometrică (MGT) originală estimată a titrurilor de anticorpi neutralizanți pentru SARS-CoV-2 și ÎI de 95% corespunzător a fost de 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) și 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) la 28 de zile de la administrarea dozelor de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original). Aceste MGT reprezintă raportul dintre răspunsurile la Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în comparație cu Spikevax (original) împotriva tulpinii ancestrale de SARS CoV-2 (D614G). Raportul mediilor geometrice (RMG) (ÎI 97,5%) a fost de 1,22 (1,08; 1,37), îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 97,5%  $\geq$  0,67).

Mediile geometrice ale titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron, BA.1 estimate în Ziua 29 au fost de 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) și 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) în grupurile cu doză de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original), iar RMG (ÎI 97,5%) a fost de 1,75 (1,49; 2,04), ceea ce a îndeplinit criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a ÎI  $>$  1).

#### *Persistența anticorpilor vaccinului de rapel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 împotriva COVID-19 pe o perioadă de 3 luni*

Participanții din cadrul Studiului P205 Partea G au fost înrolați secvențial pentru a li se administra 50 micrograme de Spikevax (original) (n=376) sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) ca a doua doză de rapel. La participanții fără incidență de SARS-CoV-2 înainte de doza de rapel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a determinat titruri de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron-BA.1 (medie geometrică estimate observată) care au fost semnificativ mai mari (964,4 [834,4, 1 114,7]) decât cele ale Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]) și similare între dozele de rapel împotriva tulpinii ancestrale de SARS-CoV-2 la trei luni.

#### *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 antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluse. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax (original) 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 plasmatice sau imunoglobuline anterior includerii în studiu, în vederea administrării fie de placebo sau Spikevax (original).

În total, 30 351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Populația pentru analiza primară a eficacității (denumită „setul per protocol”, Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28 207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (original) (n=14 134), fie placebo (n=14 073) 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 judecare clinică. Eficacitatea globală a vaccinului și pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3: Analiza eficacității vaccinului: cazuri COVID-19# confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – PPS**

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax (original)			Placebo			Procentajul eficacității vaccinului (ÎÎ 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)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Între 18 și <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)
Între 65 și <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: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile au debutat la 14 zile de la a doua doză.

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

\*\*ÎÎ 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 în aerul din încăpere).

Eficacitatea Spikevax (original) 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% (ÎÎ 95%: 88,6, 96,5).

Mai mult, analizele per subgrupe ale criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea au prezentat estimări punctuale similare privind eficacitatea în funcție de sex, origine etnică și pentru participării cu comorbidități medicale asociate unui risc crescut de boală COVID-19 severă.

#### *Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (original) conform schemei de vaccinare primare. Într-o fază în regim deschis, la 149 dintre participanții respectivi (setul per protocol) 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 primare. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 ori (ÎI 95%: 11,04, 15,29) a mediei geometrice (CMG) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. CMG a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (95% CI: 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.

#### *Imunogenitatea unei doze de rapel după schema de vaccinare primară cu un alt vaccin COVID-19 autorizat la adulți*

Siguranța și imunogenitatea unui rapel heterolog cu Spikevax (original) au fost studiate într-un studiu inițiat de investigator, cu 154 participanți. Intervalul de timp minim între schema de vaccinare primară cu un vaccin împotriva COVID-19 pe bază de vector sau pe bază de ARN și injecția de rapel cu Spikevax (original) a fost de 12 săptămâni (interval: 12 săptămâni până la 20,9 săptămâni). Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 1, înainte de administrare și în Ziua 15 și Ziua 29 după doza de rapel. A fost demonstrat un răspuns la rapel indiferent de schema de vaccinare primară.

Sunt disponibile doar date referitoare la imunogenitatea pe termen scurt, nu se cunosc în prezent protecția pe termen lung și memoria imunologică.

#### *Siguranța și imunogenitatea a șapte vaccinuri împotriva COVID-19 administrate ca a treia doză (rapel) în Regatul Unit*

COV-BOOST este un studiu multicentric, randomizat, de fază 2, inițiat de investigator, de evaluare a vaccinării cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, cu un subgrup de investigare a imunologiei detaliate. Participanții au fost adulți cu vârsta de 30 de ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (au fost permise comorbiditățile ușoare sau moderate, bine ținute sub control), cărora li se administraseră două doze, fie de vaccin Pfizer-BioNTech, fie de vaccin Oxford-AstraZeneca (prima doză în decembrie 2020, ianuarie 2021 sau februarie 2021) și trecuseră cel puțin 84 zile după a doua doză, până la momentul înrolării. Spikevax (original) a determinat creșterea răspunsurilor imune și de neutralizare și a fost bine tolerat, indiferent de schema de vaccinare primară. Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus, au fost evaluate în Ziua 28 după doza de rapel.

*Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), înainte de rapel și după rapel, la adulți*  
Rezultatele testului de neutralizare cu pseudovirus (TNPsV) împotriva variantei B.1.617.2 (Delta) cu determinare înainte de rapel și în Ziua 29 după rapel a demonstrat că administrarea unei doze de rapel de Spikevax (original) (0,25 ml, 50 micrograme) la adulți a indus o creștere de 17 ori a anticorpilor neutralizanți împotriva variantei Delta, în comparație cu valorile anterioare rapelului (CMG = 17,28; ÎI 95%: 14,38, 20,77; n=295).

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

Studiul clinic aflat în curs de desfășurare la adolescenți este un studiu de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax (original) la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Au fost randomizați în total 3 732 participanți în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo constând în ser fiziologic, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3 181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (original) (n=2 139), fie de placebo (n=1 042) și care au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul per protocol, la momentul inițial. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau al afecțiunilor medicale preexistente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) 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. Cazurile au debutat din a 14-a zi după administrarea celei de-a doua doze.

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

#### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după schema de vaccinare primară cu Spikevax*

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 imunogenitate 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. Raportul mediilor geometrice (RMG) ale titrurilor 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 ratele răspunsului pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1,8, 2,4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

#### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu a fost de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul pentru adulți. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 50 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune de după doza de rapel (media geometrică a concentrației AcN [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 5 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 257 de participanți la doza de rapel în acest studiu și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri (vârsta de la  $\geq 18$  până la  $\leq 25$  de ani) care au efectuat anterior o schemă de vaccinare primară cu două doze de Spikevax la 1 lună distanță. Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat semne serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

RMG pentru MGC în Ziua 29 de administrare a dozei de rapel la adolescenți comparativ cu RMG pentru adulții tineri: în Ziua 57, RMG a fost de 5,1 (ÎI 95%: 4,5, 5,8), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95%  $> 0,667$  (1/1,5); estimare punctuală  $\geq 0,8$ ); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: -0,8, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP  $> -10\%$ ).

La cei 257 de participanți, MGC a AcN înainte de administrarea rapelului (Ziua 1 a dozei de rapel) a fost de 400,4 (ÎI 95%: 370,0, 433,4); în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 7 172,0 (ÎI 95%: 6 610,4, 7 781,4). După administrarea rapelului, MGC din Ziua 29 după doza de rapel a crescut de aproximativ 18 ori față de MGC dinainte de administrarea rapelului, demonstrând potența dozei de rapel pentru adolescenți. RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 98,6, 100,0).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea vaccinului din studiul pentru adulți.

#### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Studiul pediatric este un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, în curs de desfășurare, de evaluare a siguranței, reactogenității și eficacității Spikevax (original) la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Participanții cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluși din studiu. Au fost randomizați în total 4 011 participanți, în raport de 3:1, pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo reprezentat de ser fiziologic, la interval de 1 lună.

S-a efectuat o analiză secundară de eficacitate, care a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate cumulate până la data limită de colectare a datelor, 10 noiembrie 2021, la 3 497 participanți cărora li s-au administrat două doze (0,25 ml, la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (original) (n=2 644), fie de placebo (n=853) și care aveau un status SARS-CoV-2 negativ la momentul inițial în setul per protocol. Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo nu au existat diferențe notabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice.

COVID-19 a fost definită drept COVID-19 simptomatică, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile au debutat la 14 zile după administrarea celei de a doua doze.

Au existat trei cazuri de COVID-19 (0,1%) în grupul cu administrarea de Spikevax (original) și patru cazuri de COVID-19 (0,5%) în grupul cu administrare de placebo.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

S-a efectuat o analiză care a evaluat titrurile de neutralizare 50% a SARS-CoV-2 și ratele de răspuns pozitiv la 28 zile după doza 2, la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (n=319) în studiul pediatric și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani (n=295) în studiul la adulți. Subiecții nu prezentau dovezi imunologice sau virologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. RMG ale titrurilor de anticorpi neutralizanți la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în comparație cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, a fost 1 239 (ÎI 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de răspuns pozitiv a fost de 0,1% (ÎI 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% a diferenței ratelor de răspuns pozitiv > -10%).

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu este de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel- (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul respectiv, în care a fost demonstrată o eficacitate de 93%. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 25 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune în urma dozei de rapel (media geometrică a concentrației de anticorpi neutralizanți [AcN] [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta între 6 ani și 11 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 6 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 95 de participanți la doza de rapel în rândul persoanelor cu vârsta între 6 ani și 11 ani și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri cărora li s-au administrat două doze de Spikevax (la 1 lună distanță). Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat

dovezi serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

La cei 95 de participanți, în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 5 847,5 (Î 95%: 4 999,6 6 839,1). RRP a fost de 100 (Î 95%: 95,9, 100,0). Au fost studiate titrurile serice de AcN pentru copiii cu vârsta între 6 ani și 11 ani din subsetul per protocol pentru imunogenitate cu status negativ al SARS-CoV-2 înainte de rapel și comparația cu cele pentru adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani). RMG pentru MGC în Ziua 29 după administrarea dozei de rapel la adolescenți în comparație cu MGC pentru adulții tineri din Ziua 57 a fost de 4,2 (Î 95%: 3,5, 5,0), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a Î 95% > 0,667); diferența RRP a fost de 0,7% (Î 95%: -3,5, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a Î de 95% al diferenței RRP >-10%).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea dozei de rapel a vaccinului. Răspunsul rapid al celulelor cu memorie, evident în decurs de 4 săptămâni de la administrarea dozei de rapel, este o dovadă a pregătirii robuste induse de schema de administrare primară a Spikevax.

#### *Anticorpilor neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Probele serice ale subsetului de imunogenitate per protocol (n=134) din studiul pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNPsV asupra variantei B.1.617.2 (Delta).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, CMGR de la momentul inițial până în Z57 a fost de 81,77 (Î 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNVPs). Mai mult, 99,3% dintre copii au corespuns definiției de răspuns pozitiv.

#### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Este în curs de desfășurare un studiu de fază 2/3 pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani. Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni.

O analiză descriptivă a eficacității care evaluează cazurile confirmate de COVID-19 acumulate până la data limită de colectare a datelor de 21 februarie 2022 a fost efectuată la 5 476 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-au administrat două doze (la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=4 105), fie de placebo (n=1 371) și care au avut status negativ al SARS-CoV-2 la intrarea în studiu (denumit „setul per protocol pentru eficacitate”). Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo, nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește datele demografice.

Durata mediană a urmăririi eficacității după doza 2 a fost de 71 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și de 68 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

Eficacitatea vaccinului în acest studiu a fost observată în perioada în care varianta B.1.1.529 (Omicron) a fost varianta predominantă în circulație.

Eficacitatea vaccinului (EV) în partea a 2-a a setului per protocol pentru eficacitatea în cazurile de COVID-19 la 14 zile sau mai mult după doza 2, folosind „definiția cazului de COVID-19 P301” (adică definiția folosită în studiul pivot privind eficacitatea la adulți) a fost de 46,4% (Î 95%: 19,8, 63,8) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 31,5% (Î 95%: -27,7, 62,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani, compararea răspunsurilor AcN din Ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,014 (Î 95%: 0,881, 1,167),

îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG  $\geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Creșterea mediei geometrice a ratei (CMG) față de intrarea în studiu până în Ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (ÎI 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de -0,4% (ÎI 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎI 95% a diferenței RRP  $> -10\%$ ).

Pentru sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni, compararea răspunsurilor AcN din Ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,280 (ÎI 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG  $\geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (ÎI 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎI 95% a diferenței între ratele de răspuns pozitiv  $> -10\%$ ).

În consecință, criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite pentru ambele grupe de vârstă, permițând să se deducă eficacitatea a 25 micrograme atât la copiii cu vârsta de la 2 la 5 ani, cât și la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni (Tabelele 4 și 5).

**Tabelul 4. Rezumatul privind raportul mediilor geometrice ale concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 6 luni și 23 de luni n=230	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 6 luni și 23 de luni / Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Mom ent	MGC (ÎI 95%)*	MGC (ÎI 95%)*	Raport MGC (ÎI 95%) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>e</sup></b>	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmice sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎI 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de  $> 0,8$ , și limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de  $> -5\%$ .

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specific concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare

de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>c</sup> Diferența între ÎI 95% al ratei de de răspuns pozitiv este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

**Tabelul 5. Rezumatul privind media geometrică a concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 2 ani și 5 ani n=264	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 2 ani și 5 ani/ Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎI 95%)*	MGC (ÎI 95%)*	Raport MGC(ÎI 95 %) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmice sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎI 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specifice concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Diferența între ÎI 95% al ratei de răspuns pozitiv este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

#### *Imunogenitatea la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză.

În cadrul studiului, imunogenitatea a fost evaluată prin măsurarea cantității anticorpilor neutralizanți împotriva pseudovirusului care exprima tulpina ancestrală de SARS-CoV-2 (D614G) la 1 lună după

doza 2, doza 3, doza de rapel și până la 12 luni după ultima doză în Partea A, și până la 6 luni după doza de rapel în Partea B.

Trei doze de Spikevax (original) au indus titruri crescute de anticorpi neutralizanți față de cele de dinaintea dozei 1 și de după doza 2. Participanții cu TOS cărora li se administraseră trei doze au obținut un răspuns pozitiv în proporție mai mare decât participanții cărora li se administraseră două doze. Nivelurile de anticorpi neutralizanți observate la participanții cu transplant de ficat cărora li se administraseră trei doze au fost comparabile cu răspunsurile obținute în urma dozei 2 la participanții adulți imunocompetenți, cu rezultat negativ la SARS-CoV-2 la momentul inițial. Răspunsurile anticorpilor neutralizanți au fost în continuare mai scăzute din punct de vedere numeric după doza 3 la participanții cu transplant de rinichi, față de participanții cu transplant de ficat. Nivelurile anticorpilor neutralizanți observate la o lună după doza 3 au persistat timp de șase luni, menținându-se la o valoare de 26 de ori mai mare și cu o rată de răspuns pozitiv de 67% față de momentul inițial.

O a patra doză (de rapel) de Spikevax (original) a îmbunătățit răspunsul anticorpilor neutralizanți la participanții cu TOS în comparație cu cel de după doza 3, indiferent de vaccinurile administrate anterior [ARNm-1273 (Moderna), BNT162b2 sau orice combinație conținând ARNm]; totuși, participanții cu transplant de rinichi au prezentat răspunsuri ale anticorpilor neutralizanți inferioare numeric comparativ cu participanții cu transplant de ficat.

### Vârstnici

Spikevax (original) a fost evaluat la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste, incluzând 3 768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax (original) a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici ( $\geq 65$  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 (original) 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).

## **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 farmacologice 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 (original) 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 fătului și dezvoltării post-natale. Nu există date disponibile privind transferul placentar sau excreția în lapte a vaccinului Spikevax (original).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{(2-hidroxi)etil}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino} octanoat)  
Colesterol  
1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolocolină (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 multidoză nedeschis (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flaconul de vaccin nedeschis poate fi păstrat la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejat de lumină, timp de maximum 30 de zile (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele de vaccin nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejat de lumină, **flaconul nedeschis să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

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

Flacon multidoză puncționat cu acul [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă]

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2 °C și 25 °C, după prima punționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau respectiv 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8 °C 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.

Flacon monodoză nedeschis (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flacoanele monodoză pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, flacoanele monodoză pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele monodoză nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, protejat de lumină, flaconul monodoză să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flacoanele monodoză pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, seringile preumplute pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, seringile preumplute pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru seringile preumplute nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, protejată de lumină, seringă preumplută să fie utilizată în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.



A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului multidoză, vezi pct. 6.3.

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

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C 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 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul monodoză în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

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

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane monodoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, flacoanele monodoză nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

*Transportul seringilor preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C*

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor seringi preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, seringile preumplute nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Flacon multidoză cu 2,5 ml sau 5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 sau polimer olefinic ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului:

10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Flacon monodoză 0,5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane monodoză. Fiecare flacon conține 0,5 ml

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută (polimer olefinic ciclic) cu 0,5 ml dispersie prevăzută cu dop pentru piston (cauciuc bromobutilic acoperit) și un capac pentru vârful (cauciuc bromobutilic, fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente, care conțin câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml.

## **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.

A se păstra flacoanele și seringile preumplute la congelator la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Puncționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc.

Fiecare flacon multidoză conține un surplus, pentru a asigura extragerea a 5 sau 10 doze a câte 0,5 ml sau a 10 sau 20 de doze de 0,25 ml, în funcție de dimensiunea flaconului.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 6). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 6. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

**Instrucțiuni după decongelare**

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

30  
de zile

Frigider  
în decursul perioadei de  
valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

24  
ore

A se păstra în spațiu răcoros până  
la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

14  
de zile

SAU  
Frigider  
în decursul perioadei de  
valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

24  
ore

A se păstra în spațiu răcoros până  
la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

19  
ore

Frigider sau temperatura  
camerei

Flaconul trebuie păstrat la temperatură  
între 2 °C și 25 °C. Înregistrați data și ora  
eliminării pe eticheta flaconului.  
Eliminați flaconul puncționat 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 puncționat 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 recongelați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongelați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 10 flacoane, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 7).

**Tabelul 7. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durăță de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durăță de decongelare
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră și 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

### Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

### *Flacoane multidoză*

**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.



### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare. Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

Decongețați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la

frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 8). Când seringa este decongelată în frigider, lăsați-o la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 8. Instrucțiuni de decongelare pentru Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în seringi preumplute și cutii de carton înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Dacă numele produsului este Spikevax 50 micrograme sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

*Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 octombrie 2022

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

▼ 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
 Vaccin de tip ARNm COVID-19

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tabelul 1. Compoziția calitativă și cantitativă a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză de 2,5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).  O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și davesomeran 12,5 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă</b>	Flacon monodoză de 0,5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
			nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).

Elasomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (original).

Davesomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (variante Omicron BA.4-5). Proteinele S ale liniilor variante de SARS-CoV-2 Omicron BA.4 și BA.5 sunt identice.

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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

**Tabelul 2. Doze de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară și fără infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	Două doze a câte 0,25 ml fiecare, administrate pe cale intramusculară*	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).  Dacă unui copil i s-a administrat anterior o doză de Spikevax, se va administra o doză de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pentru a completa schema cu două doze.



Vârsta(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară sau infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 trebuie administrat la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	
Persoane cu vârsta de 65 ani și peste	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	Se poate administra o doză suplimentară la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

**Tabelul 3. Doze de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pentru persoane imunocompromise**

Vârsta(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară	Două doze a câte 0,25 ml, administrate pe cale intramusculară*	O a treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Se pot administra una sau mai multe doze suplimentare corespunzătoare vârstei la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 2 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19, la latitudinea furnizorului de servicii medicale, ținându-se cont de circumstanțele clinice ale persoanei.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane imunocompromise cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Vârșnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei pentru persoanele cu vârsta  $\geq 65$  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 (original). Tratamentul și supravegherea medicale adecvate trebuie să fie mereu imediat disponibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Dozele ulterioare de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nu trebuie administrate persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după o doză anterioară de Spikevax (original).

#### Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită și pericardită.

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză (vezi pct. 4.8).

Datele disponibile indică faptul că în majoritatea cazurilor are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

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.

### Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții 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 unor 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.

### Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax (original). Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

### Durata protecției

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

### Limitările eficacității vaccinului

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca vaccinarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat.

### Excipienți cu efect cunoscut

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 cu alte vaccinuri nu a făcut obiectul studiilor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, un număr mare de date observaționale de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat vreo creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Cu toate că datele despre rezultatele cu privire la sarcină ca urmare a vaccinării în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat un risc crescut de avort spontan. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionului/fătului, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Având în vedere că diferențele dintre cele două vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață conținute și că nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește reactogenitatea, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 poate fi utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la vaccin a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale de la femeile care au alăptat după vaccinare cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 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

#### *Adulți*

Siguranța Spikevax (original) a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, desfășurat în Statele Unite și care include 30 351 de participanți, cu vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=15 185) sau placebo (n=15 166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22 831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7 520 (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 (46,4%), 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 au fost ușoare sau moderate ca intensitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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, oboselii, 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 (original) la adolescenți au fost colectate într-un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, cu mai multe părți, aflat în desfășurare în Statele Unite. Prima porțiune a studiului implică 3 726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=2 486) sau placebo (n=1 240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) 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%).

De la acest studiu s-a făcut tranziția la un studiu de fază 2/3 în regim deschis în care la 1 346 de participanți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 5 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Datele privind siguranța pentru Spikevax (original) la copii au fost colectate în cadrul unui studiu clinic de fază 2/3, cu două părți, randomizat, în regim orb pentru observator, efectuat în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Partea 1 este o fază în regim deschis a studiului, pentru evaluarea siguranței, selectarea dozei și evaluarea imunogenității și a inclus 380 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (0,25 ml) de Spikevax (original). Partea 2 este faza controlată cu placebo pentru evaluarea siguranței și a inclus 4 016 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză (0,25 ml) de Spikevax (original) (n=3 012) sau placebo (n=1 004). În Partea 2 nu a fost inclus niciun participant din Partea 1. Caracteristicile demografice au fost similare în rândul participanților cărora li s-a administrat Spikevax (original) și al celor cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în urma administrării schemei primare de vaccinare (în Partea 2) au fost durerea la locul de administrare a injecției (98,4%), oboseala (73,1%), cefaleea (62,1%), mialgia (35,3%), frisoanele (34,6%), greața/vărsăturile (29,3%), tumefierea/sensibilitatea axilară (27,0%), febra (25,7%), eritemul la locul de administrare a injecției (24,0%), tumefiere la locul de administrare a injecției (22,3%) și artralgia (21,3%).

Protocolul studiului a fost modificat pentru a include o fază în regim deschis cu o doză de rapel, care a inclus 1 294 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cărora li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 6 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

În Statele Unite ale Americii și Canada este în curs de desfășurare un studiu randomizat de fază 2/3, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactivitatea și eficacitatea Spikevax (original). Acest studiu a implicat 10 390 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=7 798) sau placebo (n=2 592).

Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni. Acest studiu pediatric a implicat 6 388 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=4 791) sau placebo (n=1 597). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo.

În acest studiu clinic, reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost iritabilitate/plâns (81,5%), durere la locul de administrare a injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul de administrare a injecției (18,4%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (12,2%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 24 și 36 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%), tumefiere la locul de administrare a injecției (15,7%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (11,5%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 37 de luni și 5 ani după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (83,8%), oboseală (61,9%), cefalee (22,9%), mialgie (22,1%), febră (20,9%), frisoane (16,8%), greață/vărsături (15,2%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (14,3%), artralgie (12,8%), eritem la locul de administrare a injecției (9,5%) și tumefiere la locul de administrare a injecției (8,2%).

#### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-o serie de studii clinice controlate cu placebo:

- 30 351 adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
- 6 388 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 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 ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

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

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax (original) și din experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută‡ Hipoestezie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse
		Parestezie
<b>Tulburări cardiace</b>	Foarte rare	Miocardită Pericardită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf Urticarie fizică Urticarie cronică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției Eritem la nivelul locului de administrare a injecției
	Frecvente	Urticarie la nivelul locului de administrare a injecției Erupție la nivelul locului de administrare a injecției Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♠
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare a injecției
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	Cu frecvență necunoscută	Tumefiere extinsă a membrului vaccinat

\*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).

† Observate la populația de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani).

‡ În perioada de monitorizare a siguranței, trei participanți din grupul în care s-a administrat Spikevax (original) 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.

§ S-a observat durere abdominală la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani): 0,2% în grupul în care s-a administrat Spikevax (original) și 0% în grupul în care s-a administrat placebo.

¶ Urticaria a fost observată fie cu debut acut (în decurs de câteva zile după vaccinare), fie cu debut întârziat (până la aproximativ două săptămâni după vaccinare).

# Majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară.

♠ 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 (original), care erau seropozitivi SARS-CoV-2 la momentul inițial, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții seronegativi SARS-CoV-2 la momentul inițial.

*Adulți (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (original). 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 primare.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a avut un profil de reactogenitate similar celui al dozei de rapel de Spikevax (original), administrată ca o a doua doză de rapel. De asemenea, frecvența reacțiilor adverse după imunizarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a fost similară sau mai mică comparativ cu cea determinată de prima doză de rapel cu Spikevax (original) (50 micrograme) și comparativ cu cea determinată de a doua doză de Spikevax (original) (100 micrograme) din cadrul schemei de vaccinare primară. Profilul de siguranță al Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (perioadă medie de urmărire de 113 zile) a fost similar cu profilul de siguranță al Spikevax (original) (perioadă medie de urmărire de 127 de zile).

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 511 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme), iar la 376 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 a avut un profil de reactogenitate similar celui al dozei de rapel de Spikevax (original), administrată ca o a doua doză de rapel.

#### *Spikevax (original) la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză (a patra doză în cazul vaccinurilor ARNm și a treia doză în cazul vaccinurilor fără ARNm).

Reactogenitatea a fost consecventă cu profilul cunoscut al Spikevax (original). Nu au existat constatări neprevăzute cu privire la siguranță.

#### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

##### *Miocardită*

Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Spikevax (original) este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).



Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Spikevax (original). Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu aproximativ 1,316 (Î 95%: 1,299, 1,333) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu 1,88 (Î 95%: 0,956, 2,804) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

#### 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 să includă numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

#### **4.9 Supradozaj**

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

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, vaccinuri împotriva COVID-19, codul ATC: J07BN01

#### Mecanism de acțiune

Spikevax (elasomeran) și Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) conțin ARNm integrat în nanoparticule lipidice. 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 administrării injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. 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. ARNm cu nucleozide modificate din Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) este integrat în particule lipidice, care permit livrarea ARNm cu nucleozide modificate în celulele gazdă pentru a permite exprimarea antigenului SARS-CoV-2 S. Vaccinul provoacă un răspuns imunitar la antigenul S, care protejează împotriva COVID-19.

#### Eficacitate clinică

*Imunogenitatea la participanții cu vârsta de minimum 18 ani – după doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 511 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 micrograme, iar la 376 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Studiul P205 Partea H a evaluat siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 atunci când este administrat ca o a doua doză de rapel la adulții cărora li s-au administrat anterior 2 doze de Spikevax (original) (100 micrograme) în cadrul unei scheme de vaccinare primară și o doză de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme). În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax (original) (50 micrograme) ca o a doua doză de rapel, iar grupul din Partea F servește drept grup comparator necontemporan în cadrul studiului pentru grupul cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

În cadrul acestui studiu, analiza primară a imunogenității s-a bazat pe setul primar de imunogenitate care include participanți fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (înainte de doza de rapel). În cadrul analizei primare, media geometrică a titrurilor (MGT) (Î 95%) înainte de zona de rapel a fost de 87,9 (72,2, 107,1) și a crescut la 2 324,6 (1 921,2, 2 812,7) la 28 de zile de la administrarea dozei de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Media geometrică a ratei (MGR) în Ziua 29 pentru doza de rapel cu Spikevax Original/Omicron BA.4-5 50 micrograme în comparație cu doza de rapel cu Spikevax (original) 50 micrograme a fost de 6,29 (5,27, 7,51), îndeplinind criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a Î >1).

Mediile geometrice estimate ale titrurilor de anticorpi neutralizanți (Î 95%) împotriva Omicron BA.4/BA.5 ajustate pentru titrul anterior dozei de rapel și grupa de vârstă au fost de 2 747,3 (2 399,2, 3 145,9) și 436,7 (389,1, 490,0) la 28 de zile după dozele de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 și Spikevax (original), iar MGR (Î 97,5%) a fost de 6,29 (5,27, 7,51), care a îndeplinit criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a Î >0,667).

*Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Studiul P205 Partea G a evaluat siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 atunci când este administrat ca o a doua doză de rapel la adulții cărora li s-au administrat anterior 2 doze de Spikevax (original) (100 micrograme) în cadrul unei scheme de vaccinare primară și o doză de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme) cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare. În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax (original) (50 micrograme) ca o a doua doză de rapel, iar grupul din Partea G servește drept grup comparator necontemporan în cadrul studiului pentru grupul cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

În cadrul acestui studiu, analiza primară a imunogenității s-a bazat pe setul primar de imunogenitate care include participanți fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (înainte de doza de rapel). În cadrul analizei primare, media geometrică (MGT) originală estimată a titrurilor de anticorpi neutralizanți pentru SARS-CoV-2 și Î de 95% corespunzător a fost de 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) și 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) la 28 de zile de la administrarea dozelor de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original). Aceste MGT reprezintă raportul dintre răspunsurile la Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în comparație cu Spikevax (original) împotriva tulpinii ancestrale de SARS CoV-2 (D614G). Raportul mediilor geometrice (RMG) (Î 97,5%) a fost de 1,22 (1,08; 1,37), îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a Î 97,5% ≥ 0,67).

Mediile geometrice ale titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron, BA.1 estimate în Ziua 29 au fost de 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) și 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) în grupurile cu doză de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original), iar RMG (Î 97,5%) a fost de 1,75 (1,49; 2,04), ceea ce a îndeplinit criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a Î >1).

### *Persistența anticorpilor vaccinului de rapel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 împotriva COVID-19 pe o perioadă de 3 luni*

Participanții din cadrul Studiului P205 Partea G au fost înrolați secvențial pentru a li se administra 50 micrograme de Spikevax (original) (n=376) sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) ca a doua doză de rapel. La participanții fără incidență de SARS-CoV-2 înainte de doza de rapel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a determinat titruri de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron-BA.1 (medie geometrică estimate observată) care au fost semnificativ mai mari (964,4 [834,4, 1 114,7]) decât cele ale Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]) și similare între dozele de rapel împotriva tulpinii ancestrale de SARS-CoV-2 la trei luni.

### *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 antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluse. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax (original) 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 (original).

În total, 30 351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Populația pentru analiza primară a eficacității (denumită „setul per protocol”, Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28 207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (original) (n=14 134), fie placebo (n=14 073) 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 judecare clinică. Eficacitatea globală a vaccinului și pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5: Analiza eficacității vaccinului: cazuri COVID-19# confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – PPS**

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax (original)			Placebo			Procentajul eficacității vaccinului (ÎÎ 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)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Între 18 și <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)
Între 65 și <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: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazuri au debutat la 14 zile de la a doua doză.

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

\*\* ÎÎ 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 în aerul din încăpere).

Eficacitatea vaccinului Spikevax (original) 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% (ÎÎ 95%: 88,6, 96,5).

Mai mult, analizele per subgrupe ale criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea 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.

#### *Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (original) conform schemei de vaccinare primare. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 149 de participanți (setul per protocol) 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 primare. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 ori (ÎÎ 95%: 11,04, 15,29) a mediei geometrice (CMG) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. CMG a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (ÎÎ 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.

### *Imunogenitatea unei doze de rapel după schema de vaccinare primară cu un alt vaccin COVID-19 autorizat la adulți*

Siguranța și imunogenitatea unui rapel heterolog cu Spikevax (original) au fost studiate într-un studiu inițiat de investigator, cu 154 participanți. Intervalul de timp minim între schema de vaccinare primară cu un vaccin împotriva COVID-19 pe bază de vector sau pe bază de ARN și injecția de rapel cu Spikevax (original) a fost de 12 săptămâni (interval: 12 săptămâni până la 20,9 săptămâni). Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 1, înainte de administrare și în Ziua 15 și Ziua 29 după doza de rapel. A fost demonstrat un răspuns la rapel indiferent de schema de vaccinare primară.

Sunt disponibile doar date referitoare la imunogenitatea pe termen scurt, nu se cunosc în prezent protecția pe termen lung și memoria imunologică.

### *Siguranța și imunogenitatea a șapte vaccinuri împotriva COVID-19 administrate ca a treia doză (rapel) în Regatul Unit*

COV-BOOST este un studiu multicentric, randomizat, de fază 2, inițiat de investigator, de evaluare a vaccinării cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, cu un subgrup de investigare a imunologiei detaliate. Participanții au fost adulți cu vârsta de 30 ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (au fost permise comorbiditățile ușoare sau moderate, bine ținute sub control), cărora li se administraseră două doze, fie de vaccin Pfizer-BioNTech, fie de vaccin Oxford-AstraZeneca (prima doză în decembrie 2020, ianuarie 2021 sau februarie 2021) și trecuseră cel puțin 84 zile după a doua doză, până la momentul înrolării. Spikevax (original) a determinat creșterea răspunsurilor imune și de neutralizare și a fost bine tolerat, indiferent de schema de vaccinare primară. Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus, au fost evaluate în Ziua 28 după doza de rapel.

*Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), înainte de rapel și după rapel, la adulți*  
Rezultatele testului de neutralizare cu pseudovirus (TNPsV) împotriva variantei B.1.617.2 (Delta) cu determinare înainte de rapel și în Ziua 29 -după rapel a demonstrat că administrarea unei doze de rapel de Spikevax (original) (0,25 ml, 50 micrograme) la adulți a indus o creștere de 17 ori a anticorpilor neutralizanți împotriva variantei Delta, în comparație cu valorile anterioare rapelului (CMG = 17,28; ÎI 95%: 14,38, 20,77; n=295).

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

Studiul clinic aflat în curs de desfășurare la adolescenți este un studiu de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax (original) la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Au fost randomizați în total 3 732 participanți în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo constând în ser fiziologic, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3 181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (original) (n=2 139), fie de placebo (n=1 042) și care au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul per protocol, la momentul inițial. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau al afecțiunilor medicale preexistente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) 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. Cazurile au debutat din a 14 -a zi după administrarea celei de-a doua doze.

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

### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după schema de vaccinare primară cu Spikevax*

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 imunogenitate 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. Raportul mediilor geometrice (RMG) ale titrurilor 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 ratele răspunsului pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1,8, 2,4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu a fost de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul pentru adulți. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 50 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune de după doza de rapel (media geometrică a concentrației AcN [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 5 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 257 de participanți la doza de rapel în acest studiu și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri (vârsta de la  $\geq 18$  până la  $\leq 25$  de ani) care au efectuat anterior o schemă de vaccinare primară cu două doze de Spikevax la 1 lună distanță. Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat semne serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

RMG pentru MGC în Ziua 29 de la administrarea dozei de rapel la adolescenți comparativ cu RMG pentru adulții tineri: în Ziua 57, RMG a fost de 5,1 (ÎI 95%: 4,5, 5,8), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% > 0,667 (1/1,5); estimare punctuală  $\geq 0,8$ ); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: 0,8, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP > 10%).

La cei 257 de participanți, MGC a AcN înainte de administrarea rapelului (Ziua 1 a dozei de rapel) a fost de 400,4 (ÎI 95%: 370,0, 433,4); în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost 7 172,0 (ÎI 95%: 6 610,4, 7 781,4). După administrarea rapelului, MGC din Ziua 29 după doza de rapel a crescut de aproximativ 18 ori față de MGC dinainte de administrarea rapelului, demonstrând potența dozei de rapel pentru adolescenți. RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 98,6, 100,0).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea vaccinului din studiul pentru adulți.

### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Studiul pediatric este un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, în curs de desfășurare, de evaluare a siguranței, reactogenității și eficacității Spikevax (original) la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Participanții cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluși din studiu. Au fost randomizați în total 4 011 participanți, în raport de 3:1, pentru a li se

administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo reprezentat de ser fiziologic, la interval de 1 lună.

S-a efectuat o analiză secundară de eficacitate, care a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate cumulate până la data limită de colectare a datelor, 10 noiembrie 2021, la 3 497 participanți cărora li s-au administrat două doze (0,25 ml, la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (original) (n=2 644), fie de placebo (n=853) și care aveau un status SARS-CoV-2 negativ la momentul inițial în setul per protocol. Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo nu au existat diferențe notabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice.

COVID-19 a fost definită drept COVID-19 simptomatică, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile au debutat la 14 zile după administrarea celei de a doua doze.

Au existat trei cazuri de COVID-19 (0,1%) în grupul cu administrarea de Spikevax (original) și patru cazuri de COVID-19 (0,5%) în grupul cu administrare de placebo.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

S-a efectuat o analiză care a evaluat titrurile de neutralizare 50% a SARS-CoV-2 și ratele de răspuns pozitiv la 28 zile după doza 2, la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (n=319) în studiul pediatric și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani (n=295) în studiul la adulți. Subiecții nu prezentau dovezi imunologice sau virologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. RMG ale titrurilor de anticorpi neutralizanți la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în comparație cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, a fost 1 239 (ÎI 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de răspuns pozitiv a fost de 0,1% (ÎI 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% a diferenței ratelor de răspuns pozitiv > -10%).

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu este de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel- (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul respectiv, în care a fost demonstrată o eficacitate de 93%. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 25 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune în urma dozei de rapel (media geometrică a concentrației de anticorpi neutralizanți [AcN] [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta între 6 ani și 11 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 6 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 95 de participanți la doza de rapel în rândul persoanelor cu vârsta între 6 ani și 11 ani și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri cărora li s-au administrat două doze de Spikevax (la 1 lună distanță). Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat dovezi serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

La cei 95 de participanți, în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 5 847,5 (ÎI 95%: 4 999,6, 6 839,1). RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 95,9 100,0). Au fost studiate titrurile serice de AcN pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani din subsetul per- protocol pentru imunogenitate cu status negativ al SARS-CoV-2 înainte de rapel și comparația cu cele pentru adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani). RMG pentru MGC în Ziua 29 după administrarea dozei de rapel la adolescenți comparativ cu MGC pentru adulții tineri din Ziua 57 a fost de 4,2 (ÎI 95%: 3,5, 5,0), îndeplinind

criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI 95% > 0,667); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: -3,5, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP > -10%).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea dozei de rapel a vaccinului. Răspunsul rapid al celulelor cu memorie, evident în decurs de 4 săptămâni de la administrarea dozei de rapel, este o dovadă a pregătirii robuste induse de schema de administrare primară a Spikevax.

#### *Anticorpii neutralizanți împotriva variantei B.1.617.2 (Delta), la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Probele serice ale subsetului de imunogenitate per protocol (n=134) din studiul pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNPsV asupra variantei B.1.617.2 (Delta).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, CMGR de la momentul inițial până în Z57 a fost de 81,77 (ÎI 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNPsV). Mai mult, 99,3% dintre copii au corespuns definiției de răspuns pozitiv.

#### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Este în curs de desfășurare un studiu de fază 2/3 pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani. Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni.

O analiză descriptivă a eficacității care evaluează cazurile confirmate de COVID-19 acumulate până la data limită de colectare a datelor de 21 februarie 2022 a fost efectuată la 5 476 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-au administrat două doze (la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=4 105), fie de placebo (n=1 371) și care au avut status negativ al SARS-CoV-2 la intrarea în studiu (denumit „setul per protocol pentru eficacitate”). Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo, nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește datele demografice.

Durata mediană a urmăririi eficacității după doza 2 a fost de 71 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și de 68 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

Eficacitatea vaccinului în acest studiu a fost observată în perioada în care varianta B.1.1.529 (Omicron) a fost varianta predominantă în circulație.

Eficacitatea vaccinului (EV) în partea a 2-a a setului per protocol pentru eficacitatea în cazurile de COVID-19 la 14 zile sau mai mult după doza 2, folosind „definiția cazului de COVID-19 P301” (adică definiția folosită în studiul pivot privind eficacitatea la adulți) a fost de 46,4% (ÎI 95%: 19,8, 63,8) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 31,5% (ÎI 95%: -27,7, 62,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani, compararea răspunsurilor AcN din Ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,014 (ÎI 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG  $\geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Creșterea mediei geometrice (CMG) față de intrarea în studiu până în Ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (ÎI 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de 0,4% (ÎI 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎI 95% a diferenței RRP > -10%).



Pentru sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni, compararea răspunsurilor AcN din ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,280 (ÎÎ 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎÎ 95% pentru  $RMG \geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (ÎÎ 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎÎ 95% a diferenței între ratele de răspuns pozitiv  $> -10\%$ ).

În consecință, criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite pentru ambele grupe de vârstă, permițând să se deducă eficacitatea a 25 micrograme atât la copiii cu vârsta de la 2 la 5 ani, cât și la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni (Tabelele 6 și 7).

**Tabelul 6. Rezumatul privind raportul mediilor geometrice ale concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 6 luni și 23 de luni n=230	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 6 luni și 23 de luni / Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎÎ 95%)*	MGC (ÎÎ 95%)*	Raport MGC(ÎÎ 95 %) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) <sup>d</sup>	Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) <sup>d</sup>	Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%) <sup>e</sup>	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmic sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de  $> 0,8$ , și limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de  $> -5\%$ .

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimată în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specific concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Diferența între ÎÎ 95% al ratei de răspuns pozitiv este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

**Tabelul 7. Rezumatul privind media geometrică a concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 2 ani și 5 ani n=264	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 2 ani și 5 ani/ Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎI 95%)*	MGC (ÎI 95%)*	Raport MGC(ÎI 95 %) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎI 95%)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmic sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎI 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎI 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specific concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎI 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Diferența între ÎI 95% al ratei de răspuns pozitiv ÎI 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

#### *Imunogenitatea la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză.

În cadrul studiului, imunogenitatea a fost evaluată prin măsurarea cantității anticorpilor neutralizanți împotriva pseudovirusului care exprima tulpina ancestrală de SARS-CoV-2 (D614G) la 1 lună după doza 2, doza 3, doza de rapel și până la 12 luni după ultima doză în Partea A, și până la 6 luni după doza de rapel în Partea B.

Trei doze de Spikevax (original) au indus titruri crescute de anticorpi neutralizanți față de cele de dinaintea dozei 1 și de după doza 2. Participanții cu TOS cărora li se administraseră trei doze au

obținut un răspuns pozitiv în proporție mai mare decât participanții cărora li se administraseră două doze. Nivelurile de anticorpi neutralizanți observate la participanții cu transplant de ficat cărora li se administraseră trei doze au fost comparabile cu răspunsurile obținute în urma dozei 2 la participanții adulți imunocompetenți, cu rezultat negativ la SARS-CoV-2 la momentul inițial. Răspunsurile anticorpilor neutralizanți au fost în continuare mai scăzute din punct de vedere numeric după doza 3 la participanții cu transplant de rinichi, față de participanții cu transplant de ficat. Nivelurile anticorpilor neutralizanți observate la o lună după doza 3 au persistat timp de șase luni, menținându-se la o valoare de 26 de ori mai mare și cu o rată de răspuns pozitiv de 67% față de momentul inițial.

O a patra doză (de rapel) de Spikevax (original) a îmbunătățit răspunsul anticorpilor neutralizanți la participanții cu TOS în comparație cu cel de după doza 3, indiferent de vaccinurile administrate anterior [ARNm-1273 (Moderna), BNT162b2 sau orice combinație conținând ARNm]; totuși, participanții cu transplant de rinichi au prezentat răspunsuri ale anticorpilor neutralizanți inferioare numeric comparativ cu participanții cu transplant de ficat.

### Vârstnici

Spikevax (original) a fost evaluat la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste, incluzând 3 768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax (original) a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici ( $\geq 65$  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 (original) 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).

## **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 farmacologice 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 (original) 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 (original).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{2-hidroxiethyl}}[6-oxo-6-(undeciloxy)hexyl]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 multidoză nedeschis (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flaconul de vaccin 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 la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele de vaccin nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, protejat de lumină, flaconul nedeschis să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flaconul de vaccin nedeschis 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.

Flacoane multidoză puncționate cu acul (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă)

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2 °C și 25 °C, după prima puncționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau respectiv 14 zile la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8 °C 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.

Flacon monodoză nedeschis (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flacoanele monodoză pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, flacoanele monodoză pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele monodoză nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejat de lumină, **flaconul monodoză să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flacoanele monodoză pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, seringile preumplute pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, seringile preumplute pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru seringile preumplute nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejată de lumină, **seringa preumplută să fie utilizată în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului multidoză, vezi pct. 6.3.

*Transportul flacoanelor multidoză 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 sau, respectiv, 14 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.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
A se ține flaconul multidoză în cutie pentru a fi protejată de lumină.  
Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

*Transportul flacoanelor monodoză în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C*  
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane monodoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, flacoanele monodoză nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.  
Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

*Transportul seringilor preumplute în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C*  
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor seringi preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, seringile preumplute nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Flacon multidoză cu 2,5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 sau polimer olefinic ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Flacon monodoză cu 0,5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane monodoză. Fiecare flacon conține 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută cu 0,5 ml dispersie (polimer olefinic ciclic) prevăzută cu dop pentru piston (cauciuc bromobutitic acoperit) și un capac pentru vârful (cauciuc bromobutitic, fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente, care conțin câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml.

### **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.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Punționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc.

Fiecare flacon multidoză conține un surplus, astfel încât să se poată extrage 5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare, în funcție de vârsta persoanei.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 8). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 8. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

### Instrucțiuni după decongelare

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

**30 de zile** Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

**14 de zile** Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

**19 ore** 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 puncționat 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 puncționat 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 recongelați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongețați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 10 flacoane, fie în frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 9).

**Tabelul 9. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră și 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.



## Flacoane multidoză

### 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.**

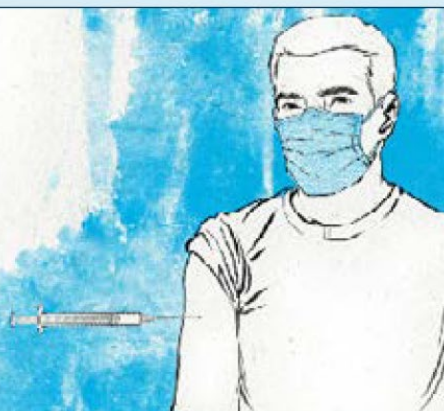
Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:

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.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

Decongețați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 10).

**Tabelul 10. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Dacă numele medicamentului este Spikevax 50 micrograme sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

*Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/006  
EU/1/20/1507/009  
EU/1/20/1507/010

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 octombrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

▼ 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 XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă  
 Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă  
 Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
 Vaccin de tip ARNm COVID-19

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

**Tabelul 1. Compoziția calitativă și cantitativă a Spikevax XBB.1.5**

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție per doză
<b>Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză de 2,5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).  O doză (0,25 ml) conține andusomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă</b>	Flacon monodoză de 0,5 ml (capac fără filet detașabil albastru)	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice).

Andusomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

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 XBB.1.5 este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

**Tabelul 2. Doze de Spikevax XBB.1.5**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară și fără infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	Două doze a câte 0,25 ml fiecare, administrate pe cale intramusculară*	Se recomandă administrarea celei de-a doua doză la 28 de zile după prima doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).  Dacă unui copil i s-a administrat anterior o doză de orice vaccin Spikevax, se va administra o doză de Spikevax XBB.1.5 pentru a completa schema cu două doze.
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară sau infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Spikevax XBB.1.5 trebuie administrat la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	
Persoane cu vârsta de 65 ani și peste	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	Se poate administra o doză suplimentară la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

**Tabelul 3. Doze de Spikevax XBB.1.5 pentru persoane imunocompromise**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară	Două doze a câte 0,25 ml, administrate pe cale intramusculară*	O a treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Se pot administra una sau mai multe doze suplimentare corespunzătoare vârstei la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 2 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19, la latitudinea furnizorului de servicii medicale, ținându-se cont de circumstanțele clinice ale persoanei.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane imunocompromise cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Spikevax XBB.1.5 la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei pentru persoanele cu vârsta  $\geq 65$  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 (original). Tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie mereu imediat disponibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. Dozele ulterioare de Spikevax XBB.1.5 nu trebuie administrate persoanelor care au prezentat simptome de anafilaxie după o doză anterioară de Spikevax (original).

##### Miocardită și pericardită

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită și pericardită.

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză (vezi pct. 4.8).

Datele disponibile indică faptul că în majoritatea cazurilor are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

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.

##### Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții 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 unor 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.

## Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară

Au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC) în primele zile după vaccinarea cu Spikevax (original). Personalul medical trebuie să fie atenționat cu privire la semnele și simptomele sindromului de permeabilitate capilară, pentru a recunoaște și trata cu promptitudine afecțiunea. La persoanele cu antecedente medicale de sindrom de permeabilitate capilară (SPC), planificarea vaccinării trebuie efectuată în colaborare cu experți medicali corespunzători.

## Durata protecției

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

## Limitările eficacității vaccinului

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, este posibil ca vaccinarea cu Spikevax XBB.1.5 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat.

## Excipienți cu efect cunoscut

### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 XBB.1.5 cu alte vaccinuri nu a făcut obiectul studiilor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea andusomeranului în timpul sarcinii.

Cu toate acestea, un număr mare de date observaționale de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat vreo creștere a rezultatelor adverse cu privire la sarcină. Cu toate că datele despre rezultatele cu privire la sarcină ca urmare a vaccinării în primul trimestru sunt limitate în prezent, nu s-a observat un risc crescut de avort spontan. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionului/fătului, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Având în vedere că diferențele dintre cele două vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață conținute și că nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește reactogenitatea, andusomeranul poate fi utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea andusomeranului în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la vaccin a femeilor care alăptează este neglijabilă. Datele observaționale de la femeile care au alăptat după vaccinare cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Andusomeranul poate fi utilizat în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

Andosomeranul 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

##### *Adulți*

Siguranța Spikevax (original) a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, desfășurat în Statele Unite și care include 30 351 de participanți, cu vârsta de minim 18 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=15 185) sau placebo (n=15 166) (NCT04470427). La momentul vaccinării, media de vârstă a populației a fost de 52 de ani (interval 18-95); 22 831 (75,2%) de participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 7 520 (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 (46,4%), 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 au fost ușoare sau moderate ca intensitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de reactogenitate 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, oboselei, 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 (original) la adolescenți au fost colectate într-un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, cu mai multe părți, aflat în desfășurare în Statele Unite. Prima porțiune a studiului implică 3 726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (original) (n=2 486) sau placebo (n=1 240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) 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%).

De la acest studiu s-a făcut tranziția la un studiu de fază 2/3 în regim deschis în care la 1 346 de participanți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 5 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

##### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*



Datele privind siguranța pentru Spikevax (original) la copii au fost colectate în cadrul unui studiu clinic de fază 2/3, cu două părți, randomizat, în regim orb pentru observator, efectuat în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Partea 1 este o fază în regim deschis a studiului, pentru evaluarea siguranței, selectarea dozei și evaluarea imunogenității și a inclus 380 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză (0,25 ml) de Spikevax (original). Partea 2 este faza controlată cu placebo pentru evaluarea siguranței și a inclus 4 016 participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză (0,25 ml) de Spikevax (original) (n=3 012) sau placebo (n=1 004). În Partea 2 nu a fost inclus niciun participant din Partea 1. Caracteristicile demografice au fost similare în rândul participanților cărora li s-a administrat Spikevax (original) și al celor cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în urma administrării schemei primare de vaccinare (în Partea 2) au fost durerea la locul de administrare a injecției (98,4%), oboseala (73,1%), cefaleea (62,1%), mialgia (35,3%), frisoanele (34,6%), greața/vărsăturile (29,3%), tumefierea/sensibilitatea axilară (27,0%), febra (25,7%), eritemul la locul de administrare a injecției (24,0%), tumefiere la locul de administrare a injecției (22,3%) și artralgia (21,3%).

Protocolul studiului a fost modificat pentru a include o fază în regim deschis cu o doză de rapel, care a inclus 1 294 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani cărora li s-a administrat o doză de rapel de Spikevax cu cel puțin 6 luni după a doua doză a schemei de administrare primare. Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare în porțiunea în regim deschis a studiului.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

În Statele Unite ale Americii și Canada este în curs de desfășurare un studiu randomizat de fază 2/3, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactivitatea și eficacitatea Spikevax (original). Acest studiu a implicat 10 390 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=7 798) sau placebo (n=2 592).

Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni. Acest studiu pediatric a implicat 6 388 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=4 791) sau placebo (n=1 597). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo.

În acest studiu clinic, reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost iritabilitate/plâns (81,5%), durere la locul de administrare a injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul de administrare a injecției (18,4%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (12,2%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 24 și 36 de luni după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul de administrare a injecției (17,9%), tumefiere la locul de administrare a injecției (15,7%) și tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (11,5%).

Reacțiile adverse la participanții cu vârsta cuprinsă între 37 de luni și 5 ani după administrarea schemei de vaccinare primare au fost durere la locul de administrare a injecției (83,8%), oboseală (61,9%), cefalee (22,9%), mialgie (22,1%), febră (20,9%), frisoane (16,8%), greață/vărsături (15,2%), tumefiere/sensibilitate la nivelul axilei (14,3%), artralgie (12,8%), eritem la locul de administrare a injecției (9,5%) și tumefiere la locul de administrare a injecției (8,2%).

## Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute într-o serie de studii clinice controlate cu placebo:

- 30 351 adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
- 6 388 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 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 ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

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

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu Spikevax (original) și din experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Scădere a pozei de mâncare†
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută‡ Hipoestezie Parestezie
<b>Tulburări cardiace</b>	Foarte rare	Miocardită Pericardită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Cu frecvență necunoscută	Eritem polimorf Urticarie fizică Urticarie cronică
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Oboseală

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	Frecvența	Reacții adverse
		Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției Eritem la nivelul locului de administrare a injecției
	Frecvente	Urticarie la nivelul locului de administrare a injecției Erupție la nivelul locului de administrare a injecției Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♣
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare a injecției
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	Cu frecvență necunoscută	Tumefiere extinsă a membrului vaccinat

\*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).

† Observate la populația de copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani).

‡ În perioada de monitorizare a siguranței, trei participanți din grupul în care s-a administrat Spikevax (original) 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.

§ S-a observat durere abdominală la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani): 0,2% în grupul în care s-a administrat Spikevax (original) și 0% în grupul în care s-a administrat placebo.

¶ Urticaria a fost observată fie cu debut acut (în decurs de câteva zile după vaccinare), fie cu debut întârziat (până la aproximativ două săptămâni după vaccinare).

# Majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară.

♣ 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 (original), care erau seropozitivi SARS-CoV-2 la momentul inițial, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții seronegativi SARS-CoV-2 la momentul inițial.

#### *Adulți (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (original). 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 primare.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a avut un profil de reactogenitate similar celui al dozei de rapel de Spikevax (original), administrată ca o a doua doză de rapel. De asemenea, frecvența reacțiilor adverse după imunizarea cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a fost similară sau mai mică comparativ cu cea determinată de prima doză de rapel cu Spikevax (original) (50 micrograme) și comparativ cu cea determinată de a doua doză de Spikevax (original) (100 micrograme) din cadrul schemei de vaccinare primară. Profilul de siguranță al Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (perioadă medie de urmărire de 113 zile) a fost similar cu profilul de siguranță al Spikevax (original) (perioadă medie de urmărire de 127 de zile).

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 511 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme), iar la 376 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 a avut un profil de reactogenitate similar celui al dozei de rapel de Spikevax (original), administrată ca o a doua doză de rapel.

#### *Spikevax XBB.1.5 (doza de rapel)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax XBB.1.5 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis, la adulți (mRNA-1273-P205, Partea J). În acest studiu, la 50 de participanți s-a administrat o doză de rapel de Spikevax XBB.1.5 (50 micrograme), iar la 51 de participanți s-a administrat o doză de rapel dintr-un vaccin investigațional bivalent Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 micrograme).

Profilul de reactogenitate al Spikevax XBB.1.5 a fost similar celui al Spikevax (original) și al Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Perioada mediană de urmărire pentru ambele grupuri în care s-au administrat vaccinurile în cursul acestei analize intermediare a fost de 20 de zile (interval de 20-22 de zile, data-limită de înregistrare a datelor fiind 16 mai 2023).

#### *Spikevax (original) la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză (a patra doză în cazul vaccinurilor ARNm și a treia doză în cazul vaccinurilor fără ARNm).

Reactogenitatea a fost consecventă cu profilul cunoscut al Spikevax (original). Nu au existat constatări neprevăzute cu privire la siguranță.

#### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

##### *Miocardită*

Riscul crescut de miocardită după vaccinarea cu Spikevax (original) este cel mai pronunțat la persoanele de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.4).

Două studii farmacoepidemiologice europene de amploare au estimat riscul crescut la persoanele de sex masculin mai tinere după administrarea celei de a doua doze de Spikevax (original). Într-un studiu, într-o perioadă de 7 zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu aproximativ 1,316 (Î 95%: 1,299, 1,333) mai multe cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 12-29 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse. Într-un alt studiu, într-o perioadă de 28 de zile după administrarea celei de a doua doze, s-au constatat cu 1,88 (Î 95%: 0,956, 2,804) mai multe

cazuri de miocardită per 10 000 de persoane la persoanele de sex masculin cu vârsta de 16-24 de ani expuse, comparativ cu cele neexpuse.

#### 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 să includă numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

#### **4.9 Supradozaj**

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

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccin, vaccinuri împotriva COVID-19, codul ATC: J07BN01

#### Mecanism de acțiune

Elasomeran și elasomeran/imelasomeran conțin ARNm integrat în nanoparticule lipidice. 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 administrării injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. 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. ARNm cu nucleozide modificate din elasomeran/davesomeran și din andusomeran este integrat în particule lipidice, care permit livrarea ARNm cu nucleozide modificate în celulele gazdă, pentru a permite exprimarea antigenului SARS-CoV-2 S. Vaccinul provoacă un răspuns imunitar la antigenul S, care protejează împotriva COVID-19.

#### Eficacitate clinică

*Imunogenitatea la adulți – după doza de Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 micrograme) comparativ cu doza de vaccin investigațional bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)*  
Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea vaccinului Spikevax XBB.1.5 50 micrograme și ale unui vaccin bivalent care conține cantități egale de ARNm al proteinei spike Omicron XBB.1.5 și Omicron BA.4-5 (25 micrograme de XBB.1.5 / 25 micrograme de BA.4-5) sunt evaluate într-un studiu de Fază 2/3, în regim deschis, la adulți. În acest studiu, la 50 de participanți s-a administrat Spikevax XBB.1.5, iar la 51 de participanți s-a administrat vaccinul investigațional bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273- P205, Partea J). Cele două grupuri au fost randomizate în raport de 1:1.

Vaccinurile au fost administrate drept a cincea doză la adulții cărora li se administrase anterior o schemă de vaccinare primară cu două doze de orice vaccin de tip ARNm COVID-19, o doză de rapel de orice vaccin de tip ARNm COVID-19, și o doză de rapel de orice vaccin de tip ARNm bivalent Original/Omicron BA.4-5.

În Ziua 15, vaccinul Spikevax XBB.1.5 și cel bivalent XBB.1.5/BA.4-5 au determinat un răspuns puternic al anticorpilor de neutralizare împotriva XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 și D614G. În setul per protocol pentru imunogenitate care include toți participanții, cu sau fără antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 (N=49 și N=50 pentru grupul cu Spikevax XBB.1.5 și, respectiv, grupul la care s-a administrat vaccinul bivalent XBB.1.5/BA.4-5), CMG a titrului anticorpilor neutralizanți în Ziua 15 (Î 95%) în cazul Spikevax XBB.1.5 și al vaccinului bivalent XBB.1.5/BA.4-5 a fost de 16,7 (12,8, 21,7) și, respectiv, 11,6 (8,7, 15,4), împotriva XBB.1.5 și de 6,3 (4,8, 8,2) și 5,3 (3,9, 7,1) împotriva BA.4-5.

În ce privește variantele neconținute în vaccinuri, CMG a titrului anticorpilor neutralizanți în Ziua 15 (Î 95%) în cazul Spikevax XBB.1.5 și al vaccinului bivalent XBB.1.5/BA.4-5 a fost de 11,4 (8,5, 15,4) și 9,3 (7,0, 12,3) împotriva XBB.1.16; de 5,8 (4,7, 7,3) și 6,1 (4,6, 7,9) împotriva BQ.1.1 și de 2,8 (2,2, 3,5) și 2,3 (1,9, 2,8) împotriva D614G.

*Imunogenitatea la participanții cu vârsta de minimum 18 ani – după doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 511 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 micrograme, iar la 376 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Studiul P205 Partea H a evaluat siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 atunci când este administrat ca o a doua doză de rapel la adulții cărora li s-au administrat anterior 2 doze de Spikevax (original) (100 micrograme) în cadrul unei scheme de vaccinare primară și o doză de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme). În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax (original) (50 micrograme) ca o a doua doză de rapel, iar grupul din Partea F servește drept grup comparator necontemporan în cadrul studiului pentru grupul cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

În cadrul acestui studiu, analiza primară a imunogenității s-a bazat pe setul primar de imunogenitate care include participanți fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (înainte de doza de rapel). În cadrul analizei primare, media geometrică a titrurilor (MGT) (Î 95%) înainte de zona de rapel a fost de 87,9 (72,2, 107,1) și a crescut la 2 324,6 (1 921,2, 2 812,7) la 28 de zile de la administrarea dozei de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Media geometrică a ratei (MGR) în Ziua 29 pentru doza de rapel cu Spikevax Original/Omicron BA.4-5 50 micrograme în comparație cu doza de rapel cu Spikevax (original) 50 micrograme a fost de 6,29 (5,27, 7,51), îndeplinind criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a Î >1).

Mediile geometrice estimate ale titrurilor de anticorpi neutralizanți (Î 95%) împotriva Omicron BA.4/BA.5 ajustate pentru titrul anterior dozei de rapel și grupa de vârstă au fost de 2 747,3 (2 399,2, 3 145,9) și 436,7 (389,1, 490,0) la 28 de zile după dozele de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 și Spikevax (original), iar MGR (Î 97,5%) a fost de 6,29 (5,27, 7,51), care a îndeplinit criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a Î >0,667).

*Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 micrograme/25 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2/3, în regim deschis la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (mRNA-1273-P205). În acest studiu, la 437 participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 micrograme, iar la 377 de participanți s-a administrat doza de rapel de Spikevax (original) 50 micrograme.

Studiul P205 Partea G a evaluat siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 atunci când este administrat ca o a doua doză de rapel la adulții cărora li s-au administrat anterior 2 doze de Spikevax (original) (100 micrograme) în cadrul unei scheme de vaccinare primară și o doză de rapel de Spikevax (original) (50 micrograme) cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare. În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax

(original) (50 micrograme) ca o a doua doză de rapel, iar grupul din Partea G servește drept grup comparator necontemporan în cadrul studiului pentru grupul cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

În cadrul acestui studiu, analiza primară a imunogenității s-a bazat pe setul primar de imunogenitate care include participanți fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 la momentul inițial (înainte de doza de rapel). În cadrul analizei primare, media geometrică (MGT) originală estimată a titrurilor de anticorpi neutralizanți pentru SARS-CoV-2 și ÎI de 95% corespunzător a fost de 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) și 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) la 28 de zile de la administrarea dozelor de rapel cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original). Aceste MGT reprezintă raportul dintre răspunsurile la Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în comparație cu Spikevax (original) împotriva tulpinii ancestrale de SARS CoV-2 (D614G). Raportul mediilor geometrice (RMG) (ÎI 97,5%) a fost de 1,22 (1,08; 1,37), îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 97,5%  $\geq$  0,67).

Mediile geometrice ale titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron, BA.1 estimate în Ziua 29 au fost de 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) și 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) în grupurile cu doză de rapel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și Spikevax (original), iar RMG (ÎI 97,5%) a fost de 1,75 (1,49; 2,04), ceea ce a îndeplinit criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a ÎI  $>$  1).

#### *Persistența anticorpilor vaccinului de rapel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 împotriva COVID-19 pe o perioadă de 3 luni*

Participanții din cadrul Studiului P205 Partea G au fost înrolați secvențial pentru a li se administra 50 micrograme de Spikevax (original) (n=376) sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) ca a doua doză de rapel. La participanții fără incidență de SARS-CoV-2 înainte de doza de rapel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a determinat titruri de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron-BA.1 (medie geometrică estimată observată) care au fost semnificativ mai mari (964,4 [834,4, 1 114,7]) decât cele ale Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]) și similare între dozele de rapel împotriva tulpinii ancestrale de SARS-CoV-2 la trei luni.

#### *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 antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluse. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax (original) 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 (original).

În total, 30 351 de subiecți au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 92 de zile (interval: 1-122) pentru a urmări dezvoltarea bolii COVID-19.

Populația pentru analiza primară a eficacității (denumită „setul per protocol”, Per Protocol Set sau PPS), a inclus 28 207 subiecți cărora li s-a administrat fie Spikevax (original) (n=14 134), fie placebo (n=14 073) 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 5.

**Tabelul 5: Analiza eficacității vaccinului: cazuri COVID-19# confirmate indiferent de severitate, începând cu 14 zile de la a doua doză – PPS**

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax (original)			Placebo			Procentajul eficacității vaccinului (ÎÎ 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)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Între 18 și <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)
Între 65 și <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: COVID-19 simptomatică, care necesită rezultat pozitiv la testul RT-PCR și cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazuri au debutat la 14 zile de la a doua doză.

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

\*\* ÎÎ 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 (≤ 93% măsurată în aerul din încăpere).

Eficacitatea vaccinului Spikevax (original) 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% (ÎÎ 95%: 88,6, 96,5).

Mai mult, analizele per subgrupe ale criteriului final de evaluare primar privind eficacitatea 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.

#### *Imunogenitatea la adulți – după doza de rapel (0,25 ml, 50 micrograme)*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de fază 2, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de 18 ani și peste (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 (original) conform schemei de vaccinare primare. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 149 de participanți (setul per protocol) 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 primare. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 ori (ÎÎ 95%: 11,04, 15,29) a mediei geometrice (CMG) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. CMG a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (ÎÎ 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.

#### *Imunogenitatea unei doze de rapel după schema de vaccinare primară cu un alt vaccin COVID-19 autorizat la adulți*

Siguranța și imunogenitatea unui rapel heterolog cu Spikevax (original) au fost studiate într-un studiu inițiat de investigator, cu 154 participanți. Intervalul de timp minim între schema de vaccinare primară cu un vaccin împotriva COVID-19 pe bază de vector sau pe bază de ARN și injecția de rapel cu Spikevax (original) a fost de 12 săptămâni (interval: 12 săptămâni până la 20,9 săptămâni). Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus au fost evaluate în Ziua 1, înainte de administrare și în Ziua 15 și Ziua 29 după doza de rapel. A fost demonstrat un răspuns la rapel indiferent de schema de vaccinare primară.

Sunt disponibile doar date referitoare la imunogenitatea pe termen scurt, nu se cunosc în prezent protecția pe termen lung și memoria imunologică.

#### *Siguranța și imunogenitatea a șapte vaccinuri împotriva COVID-19 administrate ca a treia doză (rapel) în Regatul Unit*

COV-BOOST este un studiu multicentric, randomizat, de fază 2, inițiat de investigator, de evaluare a vaccinării cu a treia doză de rapel împotriva COVID-19, cu un subgrup de investigare a imunologiei detaliate. Participanții au fost adulți cu vârsta de 30 ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (au fost permise comorbiditățile ușoare sau moderate, bine ținute sub control), cărora li se administraseră două doze, fie de vaccin Pfizer-BioNTech, fie de vaccin Oxford-AstraZeneca (prima doză în decembrie 2020, ianuarie 2021 sau februarie 2021) și trecuseră cel puțin 84 zile după a doua doză, până la momentul înrolării. Spikevax (original) a determinat creșterea răspunsurilor imune și de neutralizare și a fost bine tolerat, indiferent de schema de vaccinare primară. Doza utilizată pentru rapel în acest studiu a fost de 100 micrograme. Titrurile de anticorpi neutralizanți, măsurate printr-un test de neutralizare cu pseudovirus, au fost evaluate în Ziua 28 după doza de rapel.

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

Studiul clinic aflat în curs de desfășurare la adolescenți este un studiu de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax (original) la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Au fost randomizați în total 3 732 participanți în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo constând în ser fiziologic, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3 181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (original) (n=2 139), fie de placebo (n=1 042) și care au avut un rezultat negativ pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul per protocol, la momentul inițial. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau al afecțiunilor medicale preexistente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) 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. Cazurile au debutat din a 14 -a zi după administrarea celei de-a doua doze.

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

#### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după schema de vaccinare primară cu Spikevax*

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 imunogenitate 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. Raportul mediilor geometrice (RMG) ale titrurilor 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 ratele răspunsului pozitiv a fost de 0,2% (ÎI 95%: -1,8, 2,4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

#### *Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu a fost de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel (Ziua 29) cu cele obținute după a 2-a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul pentru adulți. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 50 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune de după doza de rapel (media geometrică a concentrației AcN [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 5 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 257 de participanți la doza de rapel în acest studiu și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri (vârsta de la  $\geq 18$  până la  $\leq 25$  de ani) care au efectuat anterior o schemă de vaccinare primară cu două doze de Spikevax la 1 lună distanță. Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat semne serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

RMG pentru MGC în Ziua 29 de la administrarea dozei de rapel la adolescenți comparativ cu RMG pentru adulții tineri: în Ziua 57, RMG a fost de 5,1 (ÎI 95%: 4,5, 5,8), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% > 0,667 (1/1,5); estimare punctuală  $\geq 0,8$ ); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: 0,8, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP > 10%).

La cei 257 de participanți, MGC a AcN înainte de administrarea rapelului (Ziua 1 a dozei de rapel) a fost de 400,4 (ÎI 95%: 370,0, 433,4); în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost 7 172,0 (ÎI 95%: 6 610,4, 7 781,4). După administrarea rapelului, MGC din Ziua 29 după doza de rapel a crescut de aproximativ 18 ori față de MGC dinainte de administrarea rapelului, demonstrând potența dozei de rapel pentru adolescenți. RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 98,6, 100,0).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea vaccinului din studiul pentru adulți.

#### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Studiul pediatric este un studiu clinic de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, în curs de desfășurare, de evaluare a siguranței, reactogenității și eficacității Spikevax (original) la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani în Statele Unite ale Americii și Canada (NCT04796896). Participanții cu antecedente cunoscute de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluși din studiu. Au fost randomizați în total 4 011 participanți, în raport de 3:1, pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo reprezentat de ser fiziologic, la interval de 1 lună.

S-a efectuat o analiză secundară de eficacitate, care a evaluat cazurile de COVID-19 confirmate cumulate până la data limită de colectare a datelor, 10 noiembrie 2021, la 3 497 participanți cărora li

s-au administrat două doze (0,25 ml, la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (original) (n=2 644), fie de placebo (n=853) și care aveau un status SARS-CoV-2 negativ la momentul inițial în setul per protocol. Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (original) și cei cărora li s-a administrat placebo nu au existat diferențe notabile din punct de vedere al caracteristicilor demografice.

COVID-19 a fost definită drept COVID-19 simptomatică, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile au debutat la 14 zile după administrarea celei de a doua doze.

Au existat trei cazuri de COVID-19 (0,1%) în grupul cu administrarea de Spikevax (original) și patru cazuri de COVID-19 (0,5%) în grupul cu administrare de placebo.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

S-a efectuat o analiză care a evaluat titrurile de neutralizare 50% a SARS-CoV-2 și ratele de răspuns pozitiv la 28 zile după doza 2, la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (n=319) în studiul pediatric și la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani (n=295) în studiul la adulți. Subiecții nu prezentau dovezi imunologice sau virologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. RMG ale titrurilor de anticorpi neutralizanți la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în comparație cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, a fost 1 239 (ÎI 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de răspuns pozitiv a fost de 0,1% (ÎI 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a ÎI 95% a diferenței ratelor de răspuns pozitiv > -10%).

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani – după doza de rapel de Spikevax (original)*

Obiectivul primar privind imunogenitatea al fazei de rapel a acestui studiu este de a deduce eficacitatea dozei de rapel la participanți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani prin compararea răspunsurilor imune post-rapel- (Ziua 29) cu cele obținute după a 2 -a doză a schemei de administrare primare (Ziua 57) la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) din studiul respectiv, în care a fost demonstrată o eficacitate de 93%. Eficacitatea dozei de rapel Spikevax de 25 micrograme este dedusă dacă răspunsurile imune în urma dozei de rapel (media geometrică a concentrației de anticorpi neutralizanți [AcN] [MGC] și rata de răspuns pozitiv [RRP]) îndeplinesc criteriile de non-inferioritate prespecificate (atât pentru MGC, cât și pentru RRP), comparativ cu cele măsurate în urma finalizării schemei de administrare primare de Spikevax 100 micrograme într-un subset de adulți tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani) în studiul pivot de eficacitate la adulți.

Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, participanților cu vârsta între 6 ani și 11 ani li s-a administrat o doză unică de rapel la cel puțin 6 luni de la finalizarea schemei de administrare primare (două doze la 1 lună distanță). Populația pentru analiza de imunogenitate primară a inclus 95 de participanți la doza de rapel în rândul persoanelor cu vârsta între 6 ani și 11 ani și un subset aleatoriu de 295 de participanți din studiul pentru adulți tineri cărora li s-au administrat două doze de Spikevax (la 1 lună distanță). Niciunul din grupurile de participanți incluși în populația de analiză nu a prezentat dovezi serologice sau virologice ale infecției cu SARS-CoV-2 înainte de prima doză a schemei de administrare primare și, respectiv, înainte de doza de rapel.

La cei 95 de participanți, în Ziua 29 după doza de rapel, MGC a fost de 5 847,5 (ÎI 95%: 4 999,6, 6 839,1). RRP a fost de 100 (ÎI 95%: 95,9 100,0). Au fost studiate titrurile serice de AcN pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani din subsetul per- protocol pentru imunogenitate cu status negativ al SARS-CoV-2 înainte de rapel și comparația cu cele pentru adulții tineri (cu vârsta între 18 și 25 de ani). RMG pentru MGC în Ziua 29 după administrarea dozei de rapel la adolescenți comparativ cu MGC pentru adulții tineri din Ziua 57 a fost de 4,2 (ÎI 95%: 3,5, 5,0), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (adică, limita inferioară a ÎI 95% > 0,667); diferența RRP a fost de 0,7% (ÎI 95%: -3,5, 2,4), îndeplinind criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a ÎI de 95% al diferenței RRP > -10%).

Criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite, permițând să se deducă eficacitatea dozei de rapel a vaccinului. Răspunsul rapid al celulelor cu memorie, evident în decurs de 4 săptămâni de la administrarea dozei de rapel, este o dovadă a pregătirii robuste induse de schema de administrare primară a Spikevax.

#### *Eficacitate clinică la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Este în curs de desfășurare un studiu de fază 2/3 pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea, reactogenitatea și eficacitatea Spikevax la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani. Studiul a înrolat copii în 3 grupe de vârstă: 6 ani până la 11 ani; 2 ani până la 5 ani; și 6 luni până la 23 de luni.

O analiză descriptivă a eficacității care evaluează cazurile confirmate de COVID-19 acumulate până la data limită de colectare a datelor de 21 februarie 2022 a fost efectuată la 5 476 de participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cărora li s-au administrat două doze (la 0 și 1 lună) fie de Spikevax (n=4 105), fie de placebo (n=1 371) și care au avut status negativ al SARS-CoV-2 la intrarea în studiu (denumit „setul per protocol pentru eficacitate”). Între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei cărora li s-a administrat placebo, nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește datele demografice.

Durata mediană a urmăririi eficacității după doza 2 a fost de 71 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și de 68 de zile pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

Eficacitatea vaccinului în acest studiu a fost observată în perioada în care varianta B.1.1.529 (Omicron) a fost varianta predominantă în circulație.

Eficacitatea vaccinului (EV) în partea a 2-a a setului per protocol pentru eficacitatea în cazurile de COVID-19 la 14 zile sau mai mult după doza 2, folosind „definiția cazului de COVID-19 P301” (adică definiția folosită în studiul pivot privind eficacitatea la adulți) a fost de 46,4% (ÎI 95%: 19,8, 63,8) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 31,5% (ÎI 95%: -27,7, 62,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni.

#### *Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani*

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani, compararea răspunsurilor AcN din Ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,014 (ÎI 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG  $\geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Creșterea mediei geometrice (CMG) față de intrarea în studiu până în Ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (ÎI 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de 0,4% (ÎI 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎI 95% a diferenței RRP  $> -10\%$ ).

Pentru sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni, compararea răspunsurilor AcN din ziua 57 din acest subset per protocol de imunogenitate din partea a 2-a (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat un RMG de 1,280 (ÎI 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a ÎI 95% pentru RMG  $\geq 0,67$ ; estimare punctuală  $\geq 0,8$ ). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (ÎI 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a ÎI 95% a diferenței între ratele de răspuns pozitiv  $> -10\%$ ).

În consecință, criteriile de succes prespecificate pentru obiectivul primar privind imunogenitatea au fost îndeplinite pentru ambele grupe de vârstă, permițând să se deducă eficacitatea a 25 micrograme atât la copiii cu vârsta de la 2 la 5 ani, cât și la sugari și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni (Tabelele 6 și 7).

**Tabelul 6. Rezumatul privind raportul mediilor geometrice ale concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 de luni cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 6 luni și 23 de luni n=230	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 6 luni și 23 de luni / Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎÎ 95%)*	MGC (ÎÎ 95%)*	Raport MGC(ÎÎ 95 %) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		<b>Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%)<sup>e</sup></b>	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmic sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimată în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specific concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Diferența între ÎÎ 95% al ratei de răspuns pozitiv este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

**Tabelul 7. Rezumatul privind media geometrică a concentrației și rata de răspuns pozitiv – compararea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani cu participanții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 25 de ani – set per protocol pentru imunogenitate**

		Între 2 ani și 5 ani n=264	Între 18 ani și 25 de ani n=291	Între 2 ani și 5 ani/ Între 18 ani și 25 de ani	
Analiză	Moment	MGC (ÎÎ 95%)*	MGC (ÎÎ 95%)*	Raport MGC(ÎÎ 95 %) <sup>a</sup>	Obiectiv de non- inferioritate îndeplinit (D/N) <sup>b</sup>
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	La 28 zile după doza 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)	D
		<b>Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%)<sup>d</sup></b>	<b>Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (ÎÎ 95%)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

MGC = medie geometrică a concentrației

n = numărul de participanți fără date lipsă la intrarea în studiu și în Ziua 57

\* Valorile anticorpilor raportate sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ) sunt înlocuite cu 0,5 x LLOQ. Valorile mai mari decât limita superioară de cuantificare (ULOQ) sunt înlocuite cu ULOQ dacă valorile reale nu sunt disponibile.

<sup>a</sup> Nivelurile de anticorpi transformate logaritmic sunt analizate utilizând un model de analiză a covarianței (ANCOVA) cu variabila de grup (participanți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani și adulți tineri) ca efect fix. Mediile celor mai mici pătrate (LS) rezultate, diferența mediilor LS și ÎÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.

<sup>b</sup> Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a ÎÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.

<sup>c</sup> Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Răspunsul pozitiv atribuit vaccinării specific concentrației de anticorpi neutralizanți funcționali SARS-CoV-2 RVP la un subiect este definit în protocol ca o modificare de la sub LLOQ la o valoare egală sau mai mare de 4 x LLOQ, sau o creștere de cel puțin 4 ori dacă valoarea la intrarea în studiu este egală sau mai mare de LLOQ. ÎÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Diferența între ÎÎ 95% al ratei de răspuns pozitiv ÎÎ 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

#### *Imunogenitatea la persoanele cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid*

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea Spikevax (original) au fost evaluate într-un studiu deschis de Fază 3b, structurat în două părți, la pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant de organ solid (TOS), inclusiv transplanturi de rinichi și ficat (mRNA-1273-P304). S-a administrat o doză de 100 micrograme (0,5 ml), care era doza autorizată la momentul efectuării studiului.

În cadrul Părții A, s-a administrat o a treia doză de Spikevax (original) la 128 de pacienți cu TOS. În cadrul Părții B, s-a administrat o doză de rapel la 159 de pacienți cu TOS, la cel puțin 4 luni după ultima doză.

În cadrul studiului, imunogenitatea a fost evaluată prin măsurarea cantității anticorpilor neutralizanți împotriva pseudovirusului care exprima tulpina ancestrală de SARS-CoV-2 (D614G) la 1 lună după doza 2, doza 3, doza de rapel și până la 12 luni după ultima doză în Partea A, și până la 6 luni după doza de rapel în Partea B.

Trei doze de Spikevax (original) au indus titruri crescute de anticorpi neutralizanți față de cele de dinaintea dozei 1 și de după doza 2. Participanții cu TOS cărora li se administraseră trei doze au

obținut un răspuns pozitiv în proporție mai mare decât participanții cărora li se administraseră două doze. Nivelurile de anticorpi neutralizanți observate la participanții cu transplant de ficat cărora li se administraseră trei doze au fost comparabile cu răspunsurile obținute în urma dozei 2 la participanții adulți imunocompetenți, cu rezultat negativ la SARS-CoV-2 la momentul inițial. Răspunsurile anticorpilor neutralizanți au fost în continuare mai scăzute din punct de vedere numeric după doza 3 la participanții cu transplant de rinichi, față de participanții cu transplant de ficat. Nivelurile anticorpilor neutralizanți observate la o lună după doza 3 au persistat timp de șase luni, menținându-se la o valoare de 26 de ori mai mare și cu o rată de răspuns pozitiv de 67% față de momentul inițial.

O a patra doză (de rapel) de Spikevax (original) a îmbunătățit răspunsul anticorpilor neutralizanți la participanții cu TOS în comparație cu cel de după doza 3, indiferent de vaccinurile administrate anterior [ARNm-1273 (Moderna), BNT162b2 sau orice combinație conținând ARNm]; totuși, participanții cu transplant de rinichi au prezentat răspunsuri ale anticorpilor neutralizanți inferioare numeric comparativ cu participanții cu transplant de ficat.

### Vârstnici

Spikevax (original) a fost evaluat la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste, incluzând 3 768 de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea Spikevax (original) a fost consecventă în cazul subiecților vârstnici ( $\geq 65$  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 (original) 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).

## **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 farmacologice 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 (original) 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 fătului și dezvoltării post-natale. Nu există date disponibile privind transferul placentar sau excreția în lapte a vaccinului Spikevax (original).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

SM-102 (heptadecan-9-il 8-{(2-hidroxi)etil}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoat)

Colesterol

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

1,2-dimiristol-rac-glicerol-3-metoxipoli(etilen)-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 multidoză nedeschis (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flaconul de vaccin 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 la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele de vaccin nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, protejat de lumină, flaconul nedeschis să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flaconul de vaccin nedeschis 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.

Flacoane multidoză puncționate cu acul (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă)

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 19 ore, la temperaturi între 2 °C și 25 °C, după prima puncționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau respectiv 14 zile la temperaturi cuprinse între 2° și 8 °C și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8 °C 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.



#### Flacon monodoză nedeschis (Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă)

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, flacoanele monodoză pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, flacoanele monodoză pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru flacoanele monodoză nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejat de lumină, **flaconul monodoză să fie utilizat în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Flacoanele monodoză pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

9 luni la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

În perioada de 9 luni, după scoaterea din congelator, seringile preumplute pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2 °C și 8 °C, protejate de lumină, timp de maximum 30 de zile. În acest interval, seringile preumplute pot fi transportate timp de până la 12 ore, la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (vezi pct. 6.4).

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată, de asemenea, pentru seringile preumplute nedeschise atunci când sunt păstrate timp de 12 luni la temperaturi de -50 °C până la -15 °C, **cu condiția ca după decongelare și păstrarea la temperaturi de 2 °C până la 8 °C**, protejată de lumină, **seringa preumplută să fie utilizată în decurs de maximum 14 zile** (în loc de 30 de zile în cazul în care este păstrat la temperaturi de -50 °C până la -15 °C timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperaturi între 8 °C și 25 °C, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

#### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului multidoză, vezi pct. 6.3.

*Transportul flacoanelor multidoză 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 sau, respectiv, 14 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.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul multidoză în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

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

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane monodoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, flacoanele monodoză nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării, vezi pct. 6.3.

*Transportul seringilor preumplute în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C*

Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor seringi preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, seringile preumplute nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C până la utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Flacon multidoză cu 2,5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 sau polimer olefinic ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Flacon monodoză cu 0,5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac fără filet detașabil albastru din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Mărimi de ambalaj:

1 flacon monodoză

10 flacoane monodoză

Fiecare flacon conține 0,5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Seringă preumplută cu 0,5 ml dispersie (polimer olefinic ciclic) prevăzută cu dop pentru piston (cauciuc bromobutilic acoperit) și un capac pentru vârful (cauciuc bromobutilic, fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 1 blister transparent, care conține 1 seringă preumplută, sau în 5 blistere transparente, care conțin câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimi de ambalaj:

1 seringă preumplută

10 seringi preumplute

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 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.

### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax XBB.1.5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Puncționați dopul, de preferat, de fiecare dată în alt loc.

Fiecare flacon multidoză conține un surplus, astfel încât să se poată extrage 5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare, în funcție de vârsta persoanei.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 8). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 8. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

### Instrucțiuni după decongelare

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**


**30 de zile**  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore**  
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

**14 de zile**  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore**  
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C




**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durață maximă**

**19 ore**  
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 puncționat 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 puncționat 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 recongelați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax XBB.1.5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongelați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 1 sau 10 flacoane, fie în frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 9).

**Tabelul 9. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durață de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durață de decongelare
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră și 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

### Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

## Flacoane multidoză

### 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.**

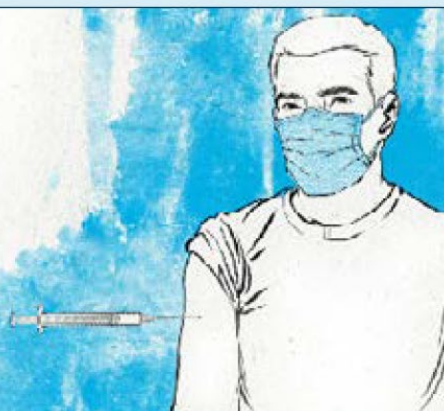
Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:

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.



### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (andusomeran 50 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

Decongețați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 1 sau 2 seringi preumplute, în funcție de mărimea de ambalaj) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 10).

**Tabelul 10. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton de Spikevax XBB.1.5 înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax XBB.1.5. Dacă numele medicamentului este Spikevax 50 micrograme, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

### *Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute de Spikevax XBB.1.5*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax XBB.1.5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/011  
EU/1/20/1507/012  
EU/1/20/1507/013  
EU/1/20/1507/014  
EU/1/20/1507/015  
EU/1/20/1507/016

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 03 octombrie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanței(lor) biologice active

LONZA AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Elveția

ModernaTX, Inc.  
One Moderna Way  
Norwood, MA 02062  
SUA

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive Portsmouth, NH 03801  
SUA

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703. San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spania

Recipharm Monts  
18 Rue de Montbazon  
Monts, Franța 37260

Moderna Biotech Spain S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Spania

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo n°35  
28037 Madrid  
Spania

Patheon Italia S.p.a.  
Viale G.B. Stucchi  
110  
20900 Monza  
Italia

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.



## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (FLACON MULTIDOZĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID-19  
elasomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon multidoză conține 5 ml.  
O doză (0,5 ml) conține elasomeran 100 micrograme.  
O doză (0,25 ml) conține elasomeran 50 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 flacoane multidoză

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID-19  
elasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon multidoză  
5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Data/ora eliminării:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (FLACON MULTIDOZĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon multidoză conține 2,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme. O doză (0,25 ml) conține elasomeran 25 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 flacoane multidoză

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon multidoză  
2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Data/ora eliminării:

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă  
10 seringi preumplute

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
O singură utilizare



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**PC  
SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă  
elasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE (FLACON MULTIDOZĂ)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/imelasomeran

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon multidoză conține 2,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme. O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și imelasomeran 12,5 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă  
10 flacoane multidoză

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/imelasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon multidoză  
2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Data/ora eliminării:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (FLACON MULTIDOZĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/imelasomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon multidoză conține 5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme. O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și imelasomeran 12,5 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 flacoane multidoză

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/imelasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon multidoză  
5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Data/ora eliminării:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (FLACON MONODOZĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/imelasomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon monodoză conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și 25 micrograme imelasomeran.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 flacoane monodoză

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
De unică folosință



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/008

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MONODOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mcg/25 mcg dispersie injectabilă  
elasomeran/imelasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon monodoză  
0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/imelasomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 seringi preumplute

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
De unică folosință



Scațați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mcg/25 mcg dispersie injectabilă  
elasomeran/imelasomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (FLACON MULTIDOZĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/davesomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon multidoză conține 2,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme. O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și davesomeran 12,5 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipoliethylenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 flacoane multidoză

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.  
Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/davesomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon multidoză  
2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Data/ora eliminării:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (FLACON MONODOZĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/davesomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon monodoză conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 flacoane monodoză

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
O singură utilizare



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/009

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MONODOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
elasomeran/davesomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon monodoză  
0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ)**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
elasomeran/davesomeran

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie injectabilă  
10 seringi preumplute

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
De unică folosință



Scațați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în stare congelată, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/010

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
elasomeran/ davesomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE (FLACON MULTIDOZĂ)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
andusomeran

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon multidoză conține 2,5 ml. O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme. O doză (0,25 ml) conține andusomeran 25 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă  
10 flacoane multidoză

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.



Scațați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/011 (sticlă)

EU/1/20/1507/012 (polimer olefinic ciclic)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MULTIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
andusomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon multidoză  
2,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Data/ora eliminării:

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE (FLACON MONODOZĂ)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
andusomeran

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon monodoză conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă  
1 flacon monodoză  
10 flacoane monodoză

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
O singură utilizare



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/013

EU/1/20/1507/014

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI MONODOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă  
andusomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

Flacon monodoză  
0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin de tip ARNm COVID 19  
andusomeran

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml. O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: SM-102, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă  
1 seringă preumplută  
10 seringi preumplute

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
De unică folosință



Scanați aici pentru prospect sau vizitați [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la congelator, la temperaturi între -50 °C și -15 °C.

Citiți prospectul pentru perioada de valabilitate și pentru informații suplimentare privind condițiile de păstrare.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1507/015

EU/1/20/1507/016

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă  
andusomeran  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

**Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă**  
**Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă**  
**Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută**  
**Vaccin de tip ARNm COVID-19**  
elasomeran



Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra vaccinul, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spikevax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax
3. Cum se administrează Spikevax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spikevax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Spikevax și pentru ce se utilizează

Spikevax este un vaccin utilizat pentru a preveni boala COVID-19 cauzată de virusul SARS-CoV-2. Acesta este administrat adulților și copiilor cu vârsta de peste 6 luni. Substanța activă din Spikevax este ARNm care codifică proteina de suprafață (spike) a SARS-CoV-2. ARNm este integrat în nanoparticulele lipidice SM-102.

Deoarece Spikevax nu conține virusul, acesta nu vă poate transmite boala COVID-19.

#### Cum funcționează vaccinul

Spikevax stimulează sistemul de apărare natural al organismului (sistemul imunitar). Vaccinul acționează determinând organismul să își producă propria protecție (anticorpi) împotriva virusului care cauzează boala COVID-19. Spikevax utilizează o substanță numită acid ribonucleic mesager (ARNm) pentru a transfera instrucțiuni, pe care celulele organismului le pot utiliza pentru a produce proteina de suprafață, care se află și pe virus. Celulele pot produce apoi anticorpi împotriva proteinei de suprafață, pentru a ajuta la combaterea virusului. Acest lucru va ajuta la protecția împotriva COVID-19.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax

**Vaccinul nu trebuie administrat dacă sunteți alergic** la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerare la pct. 6).

## **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Spikevax, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați avut o reacție **alergică** severă, care v-a pus viața în pericol, după orice alt vaccin administrat injectabil sau după ce vi s-a administrat anterior Spikevax.
- Aveți un sistem imunitar foarte slăbit sau compromis.
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut.
- Aveți o tulburare legată de sângerare.
- Aveți febră mare sau infecție severă; cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră ușoară sau o infecție a căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- Aveți orice boală gravă.
- Aveți anxietate legată de administrarea de injecții.

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4).

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză.

În majoritatea cazurilor de miocardită și pericardită are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră [sau dacă nu sunteți sigur(ă)], adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Spikevax.

## **Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC)**

După vaccinarea cu Spikevax au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară [care provoacă scurgeri de lichid din vasele de sânge mici (capilare), ducând la umflarea rapidă a brațelor și picioarelor, creștere bruscă în greutate și senzație de leșin, tensiune arterială mică]. Dacă ați avut anterior episoade de sindrom de permeabilitate capilară, discutați cu medicul înainte de a vi se administra Spikevax.

## **Durata protecției**

La fel ca în cazul oricărui alt vaccin, este posibil ca schema de vaccinare primară cu două doze de Spikevax să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat și nu se cunoaște durata protecției conferite.

## **Copii**

Spikevax nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 6 luni.

## **Spikevax împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spikevax poate influența acțiunea altor medicamente, iar alte medicamente pot modifica acțiunea Spikevax.

## **Persoane imunocompromise**

Dacă sunteți o persoană imunocompromisă, vi se poate administra o a treia doză de Spikevax. Eficacitatea Spikevax chiar și după o a treia doză poate fi scăzută la persoanele imunocompromise. În aceste cazuri, trebuie să păstrați măsurile de precauție fizice implementate pentru prevenirea COVID-

19. Mai mult, persoanele apropiate dumneavoastră ar trebui să fie vaccinate, în mod corespunzător. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin. Spikevax poate fi utilizat în timpul sarcinii. Un număr mare de date de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat efecte negative asupra sarcinii sau copilului nou-născut. Cu toate că datele privind efectele asupra sarcinii sau copilului nou-născut în urma vaccinării în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio modificare a riscului de avort spontan.

Spikevax poate fi administrat în timpul alăptării.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu utilizați utilaje dacă nu vă simțiți bine după vaccinare. Așteptați până la trecerea efectelor vaccinului înainte de a conduce vehicule sau utiliza utilaje.

### Spikevax conține sodiu

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

## 3. Cum se administrează Spikevax

**Tabelul 1. Doza de Spikevax pentru schema de vaccinare primară, a treia doză la persoane imunodeprimare sever și dozele de rapel**

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Schema de vaccinare primară	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	2 (două) doze (de 0,5 ml fiecare, conținând ARNm 100 micrograme)	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză.
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	2 (două) doze (de 0,25 ml fiecare, conținând ARNm 50 micrograme, care reprezintă jumătate din doza primară pentru persoanele cu vârsta de 12 ani și peste)	
	A treia doză la persoanele imunodeprimare sever	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 100 micrograme	O a treia doză poate fi administrată la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 50 micrograme	
	Doza de rapel	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 50 micrograme	Spikevax poate fi utilizat ca rapel la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste care au primit o schemă de vaccinare primară

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
				cu Spikevax sau o schemă de vaccinare primară compusă dintr-un alt vaccin ARNm sau un vaccin cu vector adenoviral la cel puțin 3 luni după finalizarea schemei de vaccinare primare.
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută*</b>	Schema de vaccinare primară†	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	2 (două) doze (de 0,5 ml fiecare, conținând ARNm 50 micrograme fiecare)	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză.
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani	2 (două) doze (de 0,25 ml fiecare, conținând ARNm 25 micrograme fiecare), ceea ce reprezintă jumătate din doza primară pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani)*	
	A treia doză la persoanele imunodeprimare sever‡	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 50 micrograme	O a treia doză poate fi administrată la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 25 micrograme*	
Doza de rapel	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 50 micrograme	Spikevax poate fi utilizat ca rapel la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste care au primit o schemă de vaccinare primară cu Spikevax sau o schemă de vaccinare primară compusă dintr-un alt vaccin ARNm sau un vaccin cu vector adenoviral la cel puțin 3 luni după finalizarea schemei de vaccinare primare.	
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 25 micrograme*	

\* Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

† Pentru schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

‡ Pentru a treia doză la persoanele imunocompromise sever cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

#### **Dacă ratați o programare pentru a doua doză de Spikevax din cadrul schemei de vaccinare primară**

- Dacă ratați o programare, programați împreună cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală o altă vizită, cât mai curând posibil.
- Dacă ratați o injecție programată, este posibil să nu fiți complet protejat împotriva bolii COVID-19.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va injecta vaccinul într-un mușchi (injecție intramusculară), în partea superioară a brațului.

**După** fiecare injecție cu vaccin, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va supraveghea timp de cel puțin **15 minute**, pentru a observa dacă prezentați semne de reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală **de urgentă** dacă manifestați oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice:

- senzație de leșin sau stare de confuzie;
- modificări ale ritmului bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;
- respirație șuierătoare;
- umflare a buzelor, feței sau gâtului;
- urticarie sau erupție pe piele;
- greață sau vărsături;
- durere de stomac.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- umflare/sensibilitate în zona de sub braț
- scădere a poftei de mâncare (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- iritabilitate/plâns (observate la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- durere de cap
- somnolență (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- greață
- vărsături
- dureri musculare, dureri articulare și rigiditate
- durere sau umflare la locul de administrare a injecției
- înroșire la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea la aproximativ 9 până la 11 zile după injecție)
- oboseală excesivă
- frisoane
- febră

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- erupție trecătoare pe piele sau urticarie la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea după aproximativ 9 până la 11 zile de la injecție)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- mâncărime la locul de administrare a injecției
- amețeală
- durere de stomac
- erupție sub formă de mici proeminențe pe piele, însoțită de mâncărimi (urticarie) (care poate apărea începând cu momentul injecției și până la aproximativ două săptămâni după injecție)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- paralizie facială periferică temporară (paralizia Bell)
- umflare la nivelul feței (umflarea feței poate să apară la persoanele cărora li s-au administrat injecții în scop cosmetic)
- diminuare a percepțiilor la pipăit sau diminuare a senzațiilor la nivelul pielii
- senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt o senzație de furnicături sau înțepături neplăcute (parestezie)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 persoană din 10 000):

- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului

**Cu frecvență necunoscută:**

- reacții alergice severe însoțite de dificultăți în respirație (anafilaxie)
- reacție de sensibilitate crescută sau de intoleranță a sistemului imunitar (hipersensibilitate)
- o reacție cutanată care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- umflarea extinsă a membrului vaccinat
- sângerare menstruală abundentă (majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară)
- erupție pe piele cauzată de un stimul extern, cum este frecarea, scărpinarea sau presiunea exercitate cu tărie asupra pielii (urticarie fizică)
- erupție în relief pe piele, însoțită de mâncărimi, cu durata de peste șase săptămâni (urticarie cronică)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui vaccin.

## **5. Cum se păstrează Spikevax**

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Informațiile despre păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt descrise în secțiunea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății, la sfârșitul prospectului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Spikevax

Tabelul 2. Compoziția în funcție de tipul de recipient

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză	Maximum 10 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 100 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM- 102).
		Maximum 20 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM- 102).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM- 102).
		Maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM- 102).
<b>Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.  Nu utilizați siringa preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM- 102).

Elasomeranul este un 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 (original).

Celelalte componente sunt SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{(2-hidroxi)etil}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoat), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristol-rac-glicero-3-metoxipolietilen-glicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol,

clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Spikevax și conținutul ambalajului**

#### Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă

Spikevax este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon din sticlă de 5 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic roșu, cu sigiliu de aluminiu.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză

#### Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă

Spikevax este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon din sticlă de 2,5 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză

#### Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Spikevax este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-o seringă preumplută (polimer olefinic ciclic), prevăzută cu dop pentru piston și capac pentru vârful (fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente, care conțin câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricanții**

#### Pentru flacoanele multidoză

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703. San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spania

Recipharm Monts  
18 Rue de Montbazon  
Monts, Franța 37260

Moderna Biotech Spain S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Spania



Pentru seringă preumplută

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo nº35  
28037 Madrid  
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: 0800 81 460

**Lietuva**

Tel: 88 003 1114

**България**

Тел: 0800 115 4477

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: 800 85 499

**Česká republika**

Tel: 800 050 719

**Magyarország**

Tel: 06 809 87488

**Danmark**

Tlf: 80 81 06 53

**Malta**

Tel: 8006 5066

**Deutschland**

Tel: 0800 100 9632

**Nederland**

Tel: 0800 409 0001

**Eesti**

Tel: 800 0044 702

**Norge**

Tlf: 800 31 401

**Ελλάδα**

Τηλ: 008004 4149571

**Österreich**

Tel: 0800 909636

**España**

Tel: 900 031 015

**Polska**

Tel: 800 702 406

**France**

Tél: 0805 54 30 16

**Portugal**

Tel: 800 210 256

**Hrvatska**

Tel: 08009614

**România**

Tel: 0800 400 625

**Ireland**

Tel: 1800 800 354

**Slovenija**

Tel: 080 083082

**Ísland**

Sími: 800 4382

**Slovenská republika**

Tel: 0800 191 647

**Italia**

Tel: 800 928 007

**Suomi/Finland**

Puh/Tel: 0800 774198

**Κύπρος**

Τηλ: 80091080

**Sverige**

Tel: 020 10 92 13

**Latvija**

Tel: 80 005 898

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: 0800 085 7562

**Acest prospect a fost revizuit în**

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a citi prospectul în mai multe limbi.



Sau vizitați <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Trasabilitate

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

Păstrare și pregătire pentru administrare

Spikevax trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit.

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Spikevax este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.

A se păstra flacoanele și seringile preumplute la congelator la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

A se ține flaconul și seringă preumplută în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac fără fileț detașabil roșu)

Din fiecare flacon multidoză 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).

Puncționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc. Nu puncționați flaconul cu capac fără fileț roșu de mai mult de 20 de ori.

Verificați dacă flaconul are un capac fără fileț detașabil roșu și dacă denumirea vaccinului este Spikevax 0,2 mg/ml. În cazul în care flaconul are un capac fără fileț detașabil albastru, iar denumirea

vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 3). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 3. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

**Instrucțiuni după decongelare**

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

**30 de zile** Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

**14 de zile** Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore** A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

**19 ore** 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 puncționat 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 puncționat 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**

Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac fără filet detașabil albastru)

Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase cinci (5) doze (de 0,5 ml fiecare) sau maximum zece (10) doze (de 0,25 ml fiecare).

Puncționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc.

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 4). Când flaconul este decongelat la frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 4. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

**Instrucțiuni după decongelare**

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

30  
de zile

Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

24  
ore

A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

14  
de zile

SAU  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

24  
ore

A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

19  
ore

Frigider sau temperatura camerei

Flaconul trebuie păstrat la temperatură între 2 °C și 25 °C. Înregistrați data și ora eliminării pe eticheta flaconului.  
Eliminați flaconul puncționat 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 puncționat 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 recongelați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml. Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

Spikevax este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (50 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

În timpul păstrării, reduceți la minimum expunerea la lumina camerei și evitați expunerea la lumina directă a soarelui și lumină ultravioletă.

Decongelați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 5). Când seringă este decongelată la frigider, lăsați-o la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 5. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax 50 micrograme. Dacă numele produsului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

*Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.
- După decongelare, nu recongelați.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Tabelul 6. Doza de Spikevax pentru schema de vaccinare primară, a treia doză la persoanele imunodeprimate sever și dozele de rapel**

Vaccinare	Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă	Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută*
<b>Schema de vaccinare primară</b>  Se recomandă să vi se administreze a doua doză din același vaccin la 28 de zile după prima doză pentru a finaliza schema de vaccinare.	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste două injecții de 0,5 ml	Nu este cazul†
	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani două injecții de 0,25 ml	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani două injecții de 0,5 ml
	Nu este cazul	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani două injecții de 0,25 ml*
<b>A treia doză la persoane imunodeprimate sever</b>  la cel puțin 1 lună după a doua doză	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste 0,5 ml	Nu este cazul‡
	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani 0,25 ml	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani 0,5 ml
	Nu este cazul	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani 0,25 ml*
<b>Doza de rapel</b>  poate fi administrată la cel puțin 3 luni după a doua doză	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste 0,25 ml	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste 0,5 ml
	Nu este cazul	Persoane cu vârsta de 6 ani și peste 0,25 ml*

\* Nu utilizați seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

† Pentru schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

‡ Pentru persoanele imunocompromise sever cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea unei reacții anafilactice în urma administrării Spikevax.

Persoanele trebuie monitorizate de un profesionist din domeniul medical timp de cel puțin 15 minute după vaccinare.

Vaccinul antigripal tetravalent în doze mari poate fi administrat concomitent cu Spikevax. Spikevax nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri sau medicamente în aceeași seringă.

### Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului sau, la sugari și copii mici, în zona anterolaterală a coapsei. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

### *Flacoane multidoză*

**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.



### *Seringi preumplute*

Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri). Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți. Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă. Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare. Administrați întreaga doză intramuscular. Aruncați seringă după utilizare. Exclusiv de unică folosință.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1  
(50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1  
25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1  
25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin de tip ARNm COVID-19  
elasomeran/imelasomeran**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra vaccinul, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
3. Cum se administrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și pentru ce se utilizează

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este un vaccin utilizat pentru a preveni boala COVID-19 cauzată de virusul SARS-CoV-2. Acesta este administrat adulților și copiilor cu vârsta de peste 6 ani și peste. Substanța activă din Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este ARNm care codifică proteina de suprafață spike a SARS-CoV-2. ARNm este integrat în nanoparticulele lipidice SM-102.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este indicat doar persoanelor cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19.

Deoarece Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu conține virusul, acesta nu vă poate transmite boala COVID-19.

#### Cum funcționează vaccinul

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 stimulează sistemul de apărare natural al organismului (sistemul imunitar). Vaccinul acționează determinând organismul să își producă propria protecție (anticorpi) împotriva virusului care cauzează boala COVID-19. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 utilizează o substanță numită acid ribonucleic mesager (ARNm) pentru a transfera instrucțiuni, pe care celulele organismului le pot utiliza pentru a produce proteina de suprafață, care se află și pe virus. Celulele pot produce apoi anticorpi împotriva proteinei de suprafață, pentru a ajuta la combaterea virusului. Acest lucru va ajuta la protecția împotriva COVID-19.



## 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

**Vaccinul nu trebuie administrat dacă** sunteți **alergic** la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerate la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați avut o reacție **alergică** severă, care v-a pus viața în pericol, după orice alt vaccin administrat injectabil sau după ce vi s-a administrat anterior Spikevax (original).
- Aveți un sistem imunitar foarte slăbit sau compromis.
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut.
- Aveți o tulburare legată de sângerare.
- Aveți febră mare sau infecție severă; cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră ușoară sau o infecție a căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- Aveți orice boală gravă.
- Aveți anxietate legată de administrarea de injecții.

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4).

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză.

În majoritatea cazurilor de miocardită și pericardită are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră [sau dacă nu sunteți sigur(ă)], adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

### **Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC)**

După vaccinarea cu Spikevax (original) au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară [care provoacă scurgeri de lichid din vasele de sânge mici (capilare), ducând la umflarea rapidă a brațelor și picioarelor, creștere bruscă în greutate și senzație de leșin, tensiune arterială mică]. Dacă ați avut anterior episoade de sindrom de permeabilitate capilară, discutați cu medicul înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

### **Durata protecției**

La fel ca în cazul oricărui alt vaccin, este posibil ca cea de-a treia doză de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat și nu se cunoaște durata protecției conferite.

### **Copii**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 6 ani.

### **Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate influența acțiunea altor medicamente, iar alte medicamente pot modifica acțiunea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

### **Persoane imunocompromise**

Eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise. În aceste cazuri, trebuie să păstrați măsurile de precauție fizice implementate pentru prevenirea COVID-19. Mai mult, persoanele apropiate dumneavoastră ar trebui să fie vaccinate, în mod corespunzător. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin. Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în timpul sarcinii. Cu toate acestea, un număr mare de date de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat efecte negative asupra sarcinii sau copilului nou-născut. Cu toate că datele privind efectele asupra sarcinii sau copilului nou-născut în urma vaccinării în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio creștere a riscului de avort spontan. Având în vedere că diferențele dintre cele două vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață conținute și că nu există diferențe clinic semnificative, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Datele de la femeile care au alăptat după vaccinarea cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 poate fi administrat în timpul alăptării.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu utilizați utilaje dacă nu vă simțiți bine după vaccinare. Așteptați până la trecerea efectelor vaccinului înainte de a conduce vehicule sau utiliza utilaje.

### **Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 conține sodiu**

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

## **3. Cum se administrează Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1**

### *Persoane cu vârsta de 12 ani și peste*

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,5 ml, administrată la cel puțin 3 luni după ultima doză de vaccin COVID-19.

### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,25 ml, administrată la cel puțin 3 luni după ultima doză de vaccin COVID-19.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va injecta vaccinul într-un mușchi (injecție intramusculară), în partea superioară a brațului.

**După** fiecare injecție cu vaccin, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va supraveghea timp de cel puțin **15 minute**, pentru a observa dacă prezentați semne de reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este indicat doar persoanelor cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19.

Pentru detalii privind schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste, consultați Prospectul pentru Spikevax 0.2 mg/ml.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală **de urgență** dacă manifestați oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice:

- senzație de leșin sau stare de confuzie;
- modificări ale ritmului bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;
- respirație șuierătoare;
- umflare a buzelor, feței sau gâtului;
- urticarie sau erupție pe piele;
- greață sau vărsături;
- durere de stomac.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- umflare/sensibilitate în zona de sub braț
- scădere a poftei de mâncare (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- iritabilitate/plâns (observate la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- durere de cap
- somnolență (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- greață
- vărsături
- dureri musculare, dureri articulare și rigiditate
- durere sau umflare la locul de administrare a injecției
- înroșire la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea la aproximativ 9 până la 11 zile după injecție)
- oboseală excesivă
- frisoane
- febră

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- erupție trecătoare pe piele sau urticarie la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea după aproximativ 9 până la 11 zile de la injecție)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- mâncărime la locul de administrare a injecției
- amețelă
- durere de stomac
- erupție sub formă de mici proeminențe pe piele, însoțită de mâncărimi (urticarie) (care poate apărea începând cu momentul injecției și până la aproximativ două săptămâni după injecție)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- paralizie facială periferică temporară (paralizia Bell)
- umflare la nivelul feței (umflarea feței poate să apară la persoanele cărora li s-au administrat injecții în scop cosmetic)

- diminuare a percepțiilor la pipăit sau diminuare a senzațiilor la nivelul pielii
- senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt o senzație de furnicături sau înțepături neplăcute (parestezie)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 persoană din 10 000):

- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului.

**Cu frecvență necunoscută:**

- reacții alergice severe însoțite de dificultăți în respirație (anafilaxie)
- reacție de sensibilitate crescută sau de intoleranță a sistemului imunitar (hipersensibilitate)
- o reacție cutanată care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- umflarea extinsă a membrului vaccinat
- sângerare menstruală abundentă (majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară)
- erupție pe piele cauzată de un stimul extern, cum este frecarea, scărpinarea sau presiunea exercitate cu tărie asupra pielii (urticarie fizică)
- erupție în relief pe piele, însoțită de mâncărimi, cu durată de peste șase săptămâni (urticarie cronică)

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui vaccin.

## 5. Cum se păstrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Informațiile despre păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt descrise în secțiunea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății, la sfârșitul prospectului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Ce conține Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1**

**Tabelul 1. Compoziția în funcție de tipul de recipient**

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză de 2,5 ml	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
	Flacon multidoză de 5 ml	10 doze a câte 0,5 ml fiecare sau 20 doze a câte 0,25 ml fiecare	(integrat în nanoparticule lipidice SM-102). O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și imelasomeran 12,5 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă</b>	Flacon monodoză de 0,5 ml	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință.	

Elasomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (original).

Imelasomeranul este un ARN mesager (ARNm) monocatenar, cu capăt 5', produs prin utilizarea unei transcripții *in vitro*, acelulare, de la modele de ADN corespunzătoare, ce codifică o variantă (K983P și V984P) în conformația stabilizată pre-fuziune, de lungime completă, cu optimizarea codonilor, a glicoproteinei virale de suprafață (spike) (S) a SARS-CoV-2 (varianta Omicron BA.1).

Celelalte componente sunt SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{(2-hidroxi)etil}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino} octanoat), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristol-rac-glicero-3-metoxipoliolen-glicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 și conținutul ambalajului

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon multidoză din sticlă de 2,5 ml sau 5 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimea ambalajului:

10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon monodoză din sticlă de 0,5 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane monodoză

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-o seringă preumplută (polimer olefinic ciclic), prevăzută cu dop pentru piston și capac pentru vârful (fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente, care conțin câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricanții**

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703. San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spania

Recipharm Monts  
18 Rue de Montbazon  
Monts, Franța 37260

Moderna Biotech Spain S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Spania

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo n°35  
28037 Madrid  
Spania

Patheon Italia S.p.a.  
Viale G.B. Stucchi, 110  
20900 Monza  
Italia

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**  
Tél/Tel: 0800 81 460

**Lietuva**  
Tel: 88 003 1114

**България**  
Тел: 0800 115 4477

**Luxembourg/Luxemburg**  
Tél/Tel: 800 85 499

**Česká republika**  
Tel: 800 050 719

**Magyarország**  
Tel: 06 809 87488

**Danmark**  
Tlf: 80 81 06 53

**Malta**  
Tel: 8006 5066

**Deutschland**  
Tel: 0800 100 9632

**Nederland**  
Tel: 0800 409 0001

**Eesti**  
Tel: 800 0044 702

**Norge**  
Tlf: 800 31 401

**Ελλάδα**  
Τηλ: 008004 4149571

**Österreich**  
Tel: 0800 909636

**España**  
Tel: 900 031 015

**Polska**  
Tel: 800 702 406

**France**  
Tél: 0805 54 30 16

**Portugal**  
Tel: 800 210 256

**Hrvatska**  
Tel: 08009614

**România**  
Tel: 0800 400 625

**Ireland**  
Tel: 1800 800 354

**Slovenija**  
Tel: 080 083082

**Ísland**  
Sími: 800 4382

**Slovenská republika**  
Tel: 0800 191 647

**Italia**  
Tel: 800 928 007

**Suomi/Finland**  
Puh/Tel: 0800 774198

**Κύπρος**  
Τηλ: 80091080

**Sverige**  
Tel: 020 10 92 13

**Latvija**  
Tel: 80 005 898

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Tel: 0800 085 7562

**Acest prospect a fost revizuit în**

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a citi prospectul în mai multe limbi.



Sau vizitați <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Trasabilitate

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac fără filet detașabil albastru)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit.

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.

A se păstra flacoanele la congelator la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase cinci (5) sau zece (10) doze (de 0,5 ml fiecare), în funcție de dimensiunea flaconului. Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase zece (10) sau douăzeci (20) doze (de 0,25 ml fiecare), în funcție de dimensiunea flaconului.

Puncționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc.

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.



Decongeați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 2). Când flaconul este decongelat la frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 2. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

**Instrucțiuni după decongelare**

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

**30**  
de zile

Frigider  
în decursul perioadei de  
valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24**  
ore

A se păstra în spațiu răcoros până  
la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

SAU

**14**  
de zile

Frigider  
în decursul perioadei de  
valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24**  
ore


A se păstra în spațiu răcoros până  
la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durată maximă**

**19**  
ore

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 puncționat 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 puncționat 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 recongeați **NICIODATĂ** vaccinul decongelat

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere. Decongeați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 10 flacoane, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 3).

**Tabelul 3. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutiile de carton înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră și 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

În timpul păstrării, reduceți la minimum expunerea la lumina camerei și evitați expunerea la lumina directă a soarelui și lumină ultravioletă.

Decongețați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 4). Când seringă este decongelată la frigider, lăsați-o la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 4. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton cu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Dacă numele produsului este Spikevax 50 micrograme sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

### *Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.
- După decongelare, nu recongelați.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Administrarea dozei și schemă

#### *Persoane cu vârsta de 12 ani și peste*

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,5 ml, administrată la cel puțin 3 luni după ultima doză de vaccin COVID-19.

#### *Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,25 ml, administrată la cel puțin 3 luni după ultima doză de vaccin COVID-19.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea unei reacții anafilactice în urma administrării Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Persoanele trebuie monitorizate de un profesionist din domeniul medical timp de cel puțin 15 minute după vaccinare.

Nu există date pentru evaluarea administrării concomitente a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 cu alte vaccinuri. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri sau medicamente în aceeași seringă.

### Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

## Flacoane multidoză

### 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.**

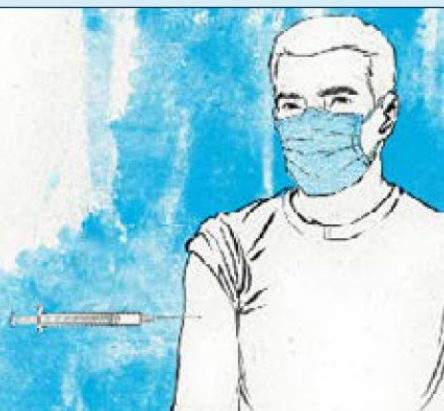
Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:

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.



### Seringi preumplute

Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri). Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți. Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă. Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare. Administrați întreaga doză intramuscular. Aruncați seringă după utilizare. Exclusiv de unică folosință.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5  
(50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă  
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5  
25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă  
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5  
25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută  
Vaccin de tip ARNm COVID-19  
elasomeran/davesomeran**



Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra vaccinul, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
3. Cum se administrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 și pentru ce se utilizează

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este un vaccin utilizat pentru a preveni boala COVID-19 cauzată de virusul SARS-CoV-2. Acesta este administrat adulților și copiilor cu vârsta de peste 6 luni. Substanța activă din Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este ARNm care codifică proteina de suprafață (spike) a SARS-CoV-2. ARNm este integrat în nanoparticulele lipidice SM-102.

Deoarece Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nu conține virusul, acesta nu vă poate transmite boala COVID-19.

#### Cum funcționează vaccinul

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 stimulează sistemul de apărare natural al organismului (sistemul imunitar). Vaccinul acționează determinând organismul să își producă propria protecție (anticorpi) împotriva virusului care cauzează boala COVID-19. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 utilizează o substanță numită acid ribonucleic mesager (ARNm) pentru a transfera instrucțiuni, pe care celulele organismului le pot utiliza pentru a produce proteina de suprafață, care se află și pe virus. Celulele pot produce apoi anticorpi împotriva proteinei de suprafață, pentru a ajuta la combaterea virusului. Acest lucru va ajuta la protecția împotriva COVID-19.

## 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

**Vaccinul nu trebuie administrat dacă** sunteți **alergic** la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerate la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați avut o reacție **alergică** severă, care v-a pus viața în pericol, după orice alt vaccin administrat injectabil sau după ce vi s-a administrat anterior Spikevax (original).
- Aveți un sistem imunitar foarte slăbit sau compromis.
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut.
- Aveți o tulburare legată de sângerare.
- Aveți febră mare sau infecție severă; cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră ușoară sau o infecție a căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- Aveți orice boală gravă.
- Aveți anxietate legată de administrarea de injecții.

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4).

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză.

În majoritatea cazurilor de miocardită și pericardită are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră [sau dacă nu sunteți sigur(ă)], adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

### **Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC)**

După vaccinarea cu Spikevax (original) au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară [care provoacă scurgeri de lichid din vasele de sânge mici (capilare), ducând la umflarea rapidă a brațelor și picioarelor, creștere bruscă în greutate și senzație de leșin, tensiune arterială mică]. Dacă ați avut anterior episoade de sindrom de permeabilitate capilară, discutați cu medicul înainte de a vi se administra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

### **Durata protecției**

La fel ca în cazul oricărui alt vaccin, este posibil ca cea de-a treia doză de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrat și nu se cunoaște durata protecției conferite.

### **Copii**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 6 luni.

### **Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 poate influența acțiunea altor medicamente, iar alte medicamente pot modifica acțiunea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

### **Persoane imunocompromise**

Eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise. În aceste cazuri, trebuie să păstrați măsurile de precauție fizice implementate pentru prevenirea COVID-19. Mai mult, persoanele apropiate dumneavoastră ar trebui să fie vaccinate, în mod corespunzător. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin. Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 în timpul sarcinii. Cu toate acestea, un număr mare de date de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat efecte negative asupra sarcinii sau copilului nou-născut. Cu toate că datele privind efectele asupra sarcinii sau copilului nou-născut în urma vaccinării în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio creștere a riscului de avort spontan. Având în vedere că diferențele dintre cele două vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață conținute și că nu există diferențe clinic semnificative, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-5 poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Datele de la femeile care au alăptat după vaccinarea cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-5 poate fi administrat în timpul alăptării.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu utilizați utilaje dacă nu vă simțiți bine după vaccinare. Așteptați până la trecerea efectelor vaccinului înainte de a conduce vehicule sau utiliza utilaje.

### **Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-5 conține sodiu**

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

## **3. Cum se administrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

**Tabelul 1. Doze de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

<b>Vârstă(e)</b>	<b>Doză</b>	<b>Recomandări suplimentare</b>
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară și fără infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	Două doze a câte 0,25 ml fiecare, administrate pe cale intramusculară*	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză.  Dacă unui copil i s-a administrat anterior o doză de Spikevax, se va administra o doză de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pentru a completa schema cu două doze.

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară sau cu infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 trebuie administrat la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	
Persoane cu vârsta de 65 ani și peste	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	Se poate administra o doză suplimentară la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

**Tabelul 2. Doze de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pentru persoane imunocompromise**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară	Două doze a câte 0,25 ml, administrate pe cale intramusculară*	O a treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Se pot administra una sau mai multe doze suplimentare corespunzătoare vârstei la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 2 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19, la latitudinea furnizorului de servicii medicale, ținându-se cont de circumstanțele clinice ale persoanei.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane imunocompromise cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va injecta vaccinul într-un mușchi (injecție intramusculară), în partea superioară a brațului.



**După** fiecare injecție cu vaccin, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va supraveghea timp de cel puțin **15 minute**, pentru a observa dacă prezentați semne de reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală **de urgență** dacă manifestați oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice:

- senzație de leșin sau stare de confuzie;
- modificări ale ritmului bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;
- respirație șuierătoare;
- umflare a buzelor, feței sau gâtului;
- urticarie sau erupție pe piele;
- greață sau vărsături;
- durere de stomac.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- umflare/sensibilitate în zona de sub braț
- scădere a pozei de mâncare (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- iritabilitate/plâns (observate la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- durere de cap
- somnolență (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- greață
- vărsături
- dureri musculare, dureri articulare și rigiditate
- durere sau umflare la locul de administrare a injecției
- înroșire la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea la aproximativ 9 până la 11 zile după injecție)
- oboseală excesivă
- frisoane
- febră

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- erupție trecătoare pe piele sau urticarie la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea după aproximativ 9 până la 11 zile de la injecție)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- mâncărime la locul de administrare a injecției
- amețelă
- durere de stomac
- erupție sub formă de mici proeminente pe piele, însoțită de mâncărime (urticarie) (care poate apărea începând cu momentul injecției și până la aproximativ două săptămâni după injecție)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- paralizie facială periferică temporară (paralizia Bell)

- umflare la nivelul feței (umflarea feței poate să apară la persoanele cărora li s-au administrat injecții în scop cosmetic)
- diminuare a percepțiilor la pipăit sau diminuare a senzațiilor la nivelul pielii
- senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt o senzație de furnicături sau înțepături neplăcute (parestezie)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 persoană din 10 000):

- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului

**Cu frecvență necunoscută:**

- reacții alergice severe însoțite de dificultăți în respirație (anafilaxie)
- reacție de sensibilitate crescută sau de intoleranță a sistemului imunitar (hipersensibilitate)
- o reacție cutanată care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- umflarea extinsă a membrului vaccinat
- sângerare menstruală abundentă (majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară)
- erupție pe piele cauzată de un stimul extern, cum este frecarea, scărpinarea sau presiunea exercitate cu tărie asupra pielii (urticarie fizică)
- erupție în relief pe piele, însoțită de mâncărimi, cu durata de peste șase săptămâni (urticarie cronică)

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui vaccin.

## 5. Cum se păstrează Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Informațiile despre păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt descrise în secțiunea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății, la sfârșitul prospectului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Ce conține Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

**Tabelul 3. Compoziția în funcție de tipul de recipient**

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză de 2,5 ml	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau maximum 10 doze	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
		a câte 0,25 ml fiecare	nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).  O doză (0,25 ml) conține elasomeran 12,5 micrograme și davesomeran 12,5 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă</b>	Flacon monodoză de 0,5 ml	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

Elasomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (original).

Davesomeranul este un 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, varianta Omicron BA.4 și BA.5). Proteinele S ale liniilor variante de SARS-CoV-2 Omicron BA.4 și BA.5 sunt identice.

Celelalte componente sunt SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{2-hidroxietyl}}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino} octanoat), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietylén-glicol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 și conținutul ambalajului**

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon multidoză din sticlă, prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, într-un flacon monodoză din sticlă prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu de aluminiu.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane monodoză. Fiecare flacon conține 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, în seringă preumplută (polimer olefinic ciclic) prevăzută cu dop de cauciuc și capac pentru vârful (fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 5 blistere transparente, conținând câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricanții**

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703. San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spania

Moderna Biotech Spain S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Spania

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo n°35  
28037 Madrid  
Spania

Patheon Italia S.p.a.  
Viale G.B. Stucchi, 110  
20900 Monza  
Italia

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: 0800 81 460

**България**

Тел: 0800 115 4477

**Česká republika**

Tel: 800 050 719

**Danmark**

Tlf: 80 81 06 53

**Deutschland**

Tel: 0800 100 9632

**Eesti**

Tel: 800 0044 702

**Ελλάδα**

Τηλ: 008004 4149571

**España**

Tel: 900 031 015

**France**

Tél: 0805 54 30 16

**Hrvatska**

Tel: 08009614

**Ireland**

Tel: 1800 800 354

**Ísland**

Sími: 800 4382

**Italia**

Tel: 800 928 007

**Κύπρος**

Τηλ: 80091080

**Latvija**

Tel: 80 005 898

**Lietuva**

Tel: 88 003 1114

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: 800 85 499

**Magyarország**

Tel: 06 809 87488

**Malta**

Tel: 8006 5066

**Nederland**

Tel: 0800 409 0001

**Norge**

Tlf: 800 31 401

**Österreich**

Tel: 0800 909636

**Polska**

Tel: 800 702 406

**Portugal**

Tel: 800 210 256

**România**

Tel: 0800 400 625

**Slovenija**

Tel: 080 083082

**Slovenská republika**

Tel: 0800 191 647

**Suomi/Finland**

Puh/Tel: 0800 774198

**Sverige**

Tel: 020 10 92 13

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: 0800 085 7562

**Acest prospect a fost revizuit ultima oară în**

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a citi prospectul în mai multe limbi.



Sau vizitați <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Trasabilitate

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac fără filet detașabil albastru)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit.

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.

A se păstra flacoanele la congelator la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase cinci (5) doze (de 0,5 ml fiecare) sau maximum zece (10) doze (de 0,25 ml fiecare).

Puncționați dopul, de preferat de fiecare dată în alt loc.

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 4). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 4. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

**Instrucțiuni după decongelare**

**Flacon nepuncționat**

**30 de zile**  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore**  
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

**14 de zile**  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore**  
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**19 ore**  
Frigider sau temperatura camerei

Durată maximă

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

Eliminați flaconul puncționat 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 puncționat 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 recongelați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongelați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 10 flacoane, fie în frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 5).

**Tabelul 5. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durată de decongelare
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră și 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

În timpul păstrării, reduceți la minimum expunerea la lumina camerei și evitați expunerea la lumina directă a soarelui și lumină ultravioletă.

Decongealați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 2 seringi preumplute) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 6).

**Tabelul 6. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Dacă numele medicamentului este Spikevax 50 micrograme sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

*Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.



- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.
- După decongelare, nu recongelați.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Administrarea dozei și schemă

**Tabelul 7. Doze de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară și fără infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	Două doze a câte 0,25 ml fiecare, administrate pe cale intramusculară*	Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 28 de zile după prima doză.  Dacă unui copil i s-a administrat anterior o doză de Spikevax, se va administra o doză de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pentru a completa schema cu două doze.
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară sau infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	La persoanele vaccinate anterior, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 trebuie administrat la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	
Persoane cu vârsta de 65 ani și peste	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	Se poate administra o doză suplimentară la cel puțin 3 luni de

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
		la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

**Tabelul 8. Doze de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pentru persoane imunocompromise**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară	Două doze a câte 0,25 ml, administrate pe cale intramusculară*	O a treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise severe la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Se pot administra una sau mai multe doze suplimentare corespunzătoare vârstei la persoanele imunocompromise severe la cel puțin 2 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19, la latitudinea furnizorului de servicii medicale, ținându-se cont de circumstanțele clinice ale persoanei.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane imunocompromise cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvată trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea unei reacții anafilactice în urma administrării Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Persoanele trebuie monitorizate de un profesionist din domeniul medical timp de cel puțin 15 minute după vaccinare.

Nu există date pentru evaluarea administrării concomitente a Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 cu alte vaccinuri. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri sau medicamente în aceeași seringă.

#### Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

## Flacoane multidoză

### 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.**

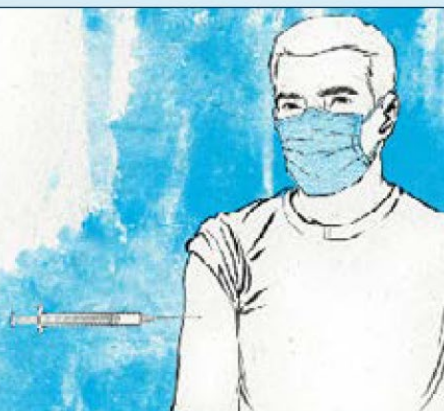
Înainte de injectare, inspectați fiecare doză pentru:

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.



### Seringi preumplute

Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri). Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți. Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă. Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare. Administrați întreaga doză intramuscular. Aruncați seringă după utilizare. Exclusiv de unică folosință.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă**  
**Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă**  
**Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută**  
**Vaccin de tip ARNm COVID-19**  
andusomeran

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra vaccinul, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spikevax XBB.1.5 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax XBB.1.5
3. Cum se administrează Spikevax XBB.1.5
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spikevax XBB.1.5
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Spikevax XBB.1.5 și pentru ce se utilizează

Spikevax XBB.1.5 este un vaccin utilizat pentru a preveni boala COVID-19 cauzată de virusul SARS-CoV-2. Acesta este administrat adulților și copiilor cu vârsta de peste 6 luni. Substanța activă din Spikevax XBB.1.5 este ARNm care codifică proteina de suprafață (spike) a SARS-CoV-2. ARNm este integrat în nanoparticulele lipidice SM-102.

Deoarece Spikevax XBB.1.5 nu conține virusul, acesta nu vă poate transmite boala COVID-19.

#### Cum funcționează vaccinul

Spikevax XBB.1.5 stimulează sistemul de apărare natural al organismului (sistemul imunitar). Vaccinul acționează determinând organismul să își producă propria protecție (anticorpi) împotriva virusului care cauzează boala COVID-19. Spikevax XBB.1.5 utilizează o substanță numită acid ribonucleic mesager (ARNm) pentru a transfera instrucțiuni, pe care celulele organismului le pot utiliza pentru a produce proteina de suprafață, care se află și pe virus. Celulele pot produce apoi anticorpi împotriva proteinei de suprafață, pentru a ajuta la combaterea virusului. Acest lucru va ajuta la protecția împotriva COVID-19.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Spikevax XBB.1.5

**Vaccinul nu trebuie administrat dacă sunteți alergic** la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerate la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Spikevax XBB.1.5, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați avut o reacție **alergică** severă, care v-a pus viața în pericol, după orice alt vaccin administrat injectabil sau după ce vi s-a administrat anterior Spikevax (original).
- Aveți un sistem imunitar foarte slăbit sau compromis.
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut.
- Aveți o tulburare legată de sângerare.
- Aveți febră mare sau infecție severă; cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră ușoară sau o infecție a căilor respiratorii superioare, de exemplu o răceală.
- Aveți orice boală gravă.
- Aveți anxietate legată de administrarea de injecții.

După vaccinarea cu Spikevax există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a învelișului inimii) (vezi pct. 4).

Aceste afecțiuni se pot dezvolta în doar câteva zile după vaccinare și, în principal, au apărut în decurs de 14 zile. Au fost observate mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere, și mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză.

În majoritatea cazurilor de miocardită și pericardită are loc recuperarea. În unele cazuri a fost nevoie de susținere cu terapie intensivă și s-au observat și cazuri letale.

După vaccinare, trebuie să fiți atent la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi dificultăți la respirație, palpitații și dureri la nivelul pieptului, și să solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră [sau dacă nu sunteți sigur(ă)], adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Spikevax XBB.1.5.

### **Acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară (SPC)**

După vaccinarea cu Spikevax (original) au fost raportate câteva cazuri de acutizări ale sindromului de permeabilitate capilară [care provoacă scurgeri de lichid din vasele de sânge mici (capilare), ducând la umflarea rapidă a brațelor și picioarelor, creștere bruscă în greutate și senzație de leșin, tensiune arterială mică]. Dacă ați avut anterior episoade de sindrom de permeabilitate capilară, discutați cu medicul înainte de a vi se administra Spikevax XBB.1.5.

### **Durata protecției**

La fel ca în cazul oricărui alt vaccin, este posibil ca doza suplimentară de Spikevax XBB.1.5 să nu protejeze toate persoanele cărora le este administrată și nu se cunoaște durata protecției conferite.

### **Copii**

Spikevax XBB.1.5 nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 6 luni.

### **Spikevax XBB.1.5 împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Spikevax XBB.1.5 poate influența acțiunea altor medicamente, iar alte medicamente pot modifica acțiunea Spikevax XBB.1.5.

### **Persoane imunocompromise**

Eficacitatea Spikevax XBB.1.5 poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise. În aceste cazuri, trebuie să păstrați măsurile de precauție fizice implementate pentru prevenirea COVID-19. Mai mult, persoanele apropiate dumneavoastră ar trebui să fie vaccinate, în mod corespunzător. Discutați cu medicul dumneavoastră despre recomandările individuale adecvate.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin. Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax XBB.1.5 în timpul sarcinii. Cu toate acestea, un număr mare de date de la femeile gravide vaccinate cu Spikevax (original) în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru nu a demonstrat efecte negative asupra sarcinii sau copilului nou-născut. Cu toate că datele privind efectele asupra sarcinii sau copilului nou-născut în urma vaccinării în primul trimestru sunt limitate, nu s-a observat nicio creștere a riscului de avort spontan. Având în vedere că diferențele dintre cele două vaccinuri se limitează la secvența proteinei de suprafață conținute și că nu există diferențe clinic semnificative, Spikevax XBB.1.5 poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Nu există încă date disponibile cu privire la utilizarea Spikevax XBB.1.5 în timpul alăptării.

Cu toate acestea, nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Datele de la femeile care au alăptat după vaccinarea cu Spikevax (original) nu au demonstrat un risc de reacții adverse la nou-născuții/sugarii alăptați. Spikevax XBB.1.5 poate fi administrat în timpul alăptării.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu utilizați utilaje dacă nu vă simțiți bine după vaccinare. Așteptați până la trecerea efectelor vaccinului înainte de a conduce vehicule sau utiliza utilaje.

### Spikevax XBB.1.5 conține sodiu

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

## 3. Cum se administrează Spikevax XBB.1.5

Tabelul 1. Doze de Spikevax XBB.1.5

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară și fără infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	Două doze a câte 0,25 ml fiecare, administrate pe cale intramusculară*	Se recomandă administrarea celei de-a doua doză la 28 de zile după prima doză.  Dacă unui copil i s-a administrat anterior o doză de orice vaccin Spikevax, se va administra o doză de Spikevax XBB.1.5 pentru a completa schema cu două doze.
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară sau cu infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Spikevax XBB.1.5 trebuie administrat la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Persoane cu vârsta de 65 ani și peste	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	Se poate administra o doză suplimentară la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

**Tabelul 2. Doze de Spikevax XBB.1.5 pentru persoane imunocompromise**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară	Două doze a câte 0,25 ml, administrate pe cale intramusculară*	O a treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Se pot administra una sau mai multe doze suplimentare corespunzătoare vârstei la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 2 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19, la latitudinea furnizorului de servicii medicale, ținându-se cont de circumstanțele clinice ale persoanei.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane imunocompromise cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va injecta vaccinul într-un mușchi (injecție intramusculară), în partea superioară a brațului.

**După** fiecare injecție cu vaccin, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă va supraveghea timp de cel puțin **15 minute**, pentru a observa dacă prezentați semne de reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală **de urgență** dacă manifestați oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice:

- senzație de leșin sau stare de confuzie;
- modificări ale ritmului bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;

- respirație șuierătoare;
- umflare a buzelor, feței sau gâtului;
- urticarie sau erupție pe piele;
- greață sau vărsături;
- durere de stomac.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- umflare/sensibilitate în zona de sub braț
- scădere a poftei de mâncare (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- iritabilitate/plâns (observate la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- durere de cap
- somnolență (observată la persoane cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani)
- greață
- vărsături
- dureri musculare, dureri articulare și rigiditate
- durere sau umflare la locul de administrare a injecției
- înroșire la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea la aproximativ 9 până la 11 zile după injecție)
- oboseală excesivă
- frisoane
- febră

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- erupție trecătoare pe piele sau urticarie la locul de administrare a injecției (unele dintre aceste cazuri pot apărea după aproximativ 9 până la 11 zile de la injecție)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- mâncărime la locul de administrare a injecției
- amețelă
- durere de stomac
- erupție sub formă de mici proeminente pe piele, însoțită de mâncărime (urticarie) (care poate apărea începând cu momentul injecției și până la aproximativ două săptămâni după injecție)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- paralizie facială periferică temporară (paralizia Bell)
- umflare la nivelul feței (umflarea feței poate să apară la persoanele cărora li s-au administrat injecții în scop cosmetic)
- diminuare a percepțiilor la pipăit sau diminuare a senzațiilor la nivelul pielii
- senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt o senzație de furnicături sau înțepături neplăcute (parestezie)

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 persoană din 10 000):

- inflamație a mușchiului inimii (miocardită) sau inflamație a învelișului inimii (pericardită), care poate duce la dificultăți la respirație, palpitații sau dureri la nivelul pieptului

**Cu frecvență necunoscută:**

- reacții alergice severe însoțite de dificultăți în respirație (anafilaxie)
- reacție de sensibilitate crescută sau de intoleranță a sistemului imunitar (hipersensibilitate)
- o reacție cutanată care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, acestea putând arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf)
- umflarea extinsă a membrului vaccinat
- sângerare menstruală abundentă (majoritatea cazurilor par a fi de natură non-gravă și temporară)



- erupție pe piele cauzată de un stimul extern, cum este frecarea, scărpinarea sau presiunea exercitate cu tărie asupra pielii (urticarie fizică)
- erupție în relief pe piele, însoțită de mâncărimi, cu durată de peste șase săptămâni (urticarie cronică)

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui vaccin.

## 5. Cum se păstrează Spikevax XBB.1.5

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Informațiile despre păstrare, expirare și utilizare și manipulare sunt descrise în secțiunea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății, la sfârșitul prospectului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Spikevax XBB.1.5

**Tabelul 3. Compoziția în funcție de tipul de recipient**

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
<b>Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă</b>	Flacon multidoză de 2,5 ml	5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).  O doză (0,25 ml) conține andusomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă</b>	Flacon monodoză de 0,5 ml	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
			(integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</b>	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml  Exclusiv de unică folosință.	O doză (0,5 ml) conține andusomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate) (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

Andusomeranul este un 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 (spike) (S) a SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Celelalte componente sunt SM-102 (heptadecan-9-il 8-{{(2-hidroxi)etil}[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoat), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristol-rac-glicero-3-metoxipoli(etilen-glicol)-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, clorhidrat de trometamol, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Spikevax XBB.1.5 și conținutul ambalajului

#### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă

Spikevax XBB.1.5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon multidoză din sticlă, prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză. Fiecare flacon conține 2,5 ml.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă

Spikevax XBB.1.5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, într-un flacon monodoză din sticlă prevăzut cu dop de cauciuc și capac fără filet detașabil de plastic albastru, cu sigiliu de aluminiu.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon monodoză

10 flacoane monodoză

Fiecare flacon conține 0,5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Spikevax XBB.1.5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, în seringă preumplută (polimer olefinic ciclic) prevăzută cu dop de cauciuc și capac pentru vârf (fără ac).

Seringa preumplută este ambalată în 1 blister transparent conținând 1 seringă preumplută, sau în 5 blistere transparente, conținând câte 2 seringi preumplute fiecare.

Mărimi de ambalaj:

1 seringă preumplută

10 seringi preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricanții**

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703. San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spania

Moderna Biotech Spain S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Spania

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo n°35  
28037 Madrid  
Spania

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: 0800 81 460

#### **Lietuva**

Tel: 88 003 1114

#### **България**

Тел: 0800 115 4477

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: 800 85 499

#### **Česká republika**

Tel: 800 050 719

#### **Magyarország**

Tel: 06 809 87488

#### **Danmark**

Tlf: 80 81 06 53

#### **Malta**

Tel: 8006 5066

#### **Deutschland**

Tel: 0800 100 9632

#### **Nederland**

Tel: 0800 409 0001

#### **Eesti**

Tel: 800 0044 702

#### **Norge**

Tlf: 800 31 401

**Ελλάδα**  
Τηλ: 008004 4149571

**Österreich**  
Tel: 0800 909636

**España**  
Tel: 900 031 015

**Polska**  
Tel: 800 702 406

**France**  
Tél: 0805 54 30 16

**Portugal**  
Tel: 800 210 256

**Hrvatska**  
Tel: 08009614

**România**  
Tel: 0800 400 625

**Ireland**  
Tel: 1800 800 354

**Slovenija**  
Tel: 080 083082

**Ísland**  
Sími: 800 4382

**Slovenská republika**  
Tel: 0800 191 647

**Italia**  
Tel: 800 928 007

**Suomi/Finland**  
Puh/Tel: 0800 774198

**Κύπρος**  
Τηλ: 80091080

**Sverige**  
Tel: 020 10 92 13

**Latvija**  
Tel: 80 005 898

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Tel: 0800 085 7562

**Acest prospect a fost revizuit ultima oară în**

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a citi prospectul în mai multe limbi.



Sau vizitați <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Trasabilitate

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

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac fără filet detașabil albastru)

Spikevax XBB.1.5 trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății instruit.

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Spikevax XBB.1.5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.

A se păstra flacoanele la congelator la temperaturi cuprinse între -50 °C și -15 °C.

Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase cinci (5) doze (de 0,5 ml fiecare) sau maximum zece (10) doze (de 0,25 ml fiecare).

Puncționați dopul, de preferat, de fiecare dată în alt loc.

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax XBB.1.5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongețați fiecare flacon multidoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos (Tabelul 4). Când flaconul este decongelat în frigider, lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 minute înainte de administrare.

**Tabelul 4. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele multidoză înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durăță de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durăță de decongelare
Flacon multidoză	2 °C – 8 °C	2 ore și 30 de minute	15 °C – 25 °C	1 oră

### Instrucțiuni după decongelare

**Flacon nepuncționat**

**Durate maxime**

**30 de zile**  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 9 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore**  
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**SAU**

**14 de zile**  
Frigider în decursul perioadei de valabilitate de 12 luni  
2 °C până la 8 °C

**24 ore**  
A se păstra în spațiu răcoros până la temperatura camerei  
8 °C până la 25 °C

**După ce a fost extrasă prima doză**

**Durață maximă**

**19 ore**  
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 puncționat 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 puncționat 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 recongelați NICIODATĂ vaccinul decongelat**

### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă (flacoane monodoză)

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

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

Verificați dacă flaconul are un capac fără filet detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax XBB.1.5. În cazul în care flaconul are un capac fără filet detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

Decongelați fiecare flacon monodoză înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Flacoanele monodoză pot fi decongelate, fiecare individual sau întreaga cutie de 10 flacoane, fie în frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 5).

**Tabelul 5. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider)	Durață de decongelare	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei)	Durață de decongelare
Flacon monodoză	Între 2 °C și 8 °C	45 minute	Între 15 °C și 25 °C	15 minute
Cutie	Între 2 °C și 8 °C	1 oră și 45 minute	Între 15 °C și 25 °C	45 minute

Dacă flacoanele sunt decongelate la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, fiecare flacon trebuie lăsat timp de aproximativ 15 minute la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) înainte de administrare.

### Spikevax XBB.1.5 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

Nu agitați și nu diluați conținutul seringii preumplute.

Fiecare seringă preumplută este de unică folosință. Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

Din fiecare seringă preumplută poate fi administrată o (1) doză de 0,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 este furnizat într-o seringă preumplută cu doză unică (fără ac) care conține ARNm 0,5 ml (andusomeran 50 micrograme) și care trebuie decongelată înainte de administrare.

În timpul păstrării, reduceți la minimum expunerea la lumina camerei și evitați expunerea la lumina directă a soarelui și lumină ultravioletă.

Decongealați fiecare seringă preumplută înainte de utilizare urmând instrucțiunile de mai jos. Seringile pot fi decongelate în blistere (fiecare blister conținând 1 sau 2 seringi preumplute, în funcție de mărimea de ambalaj) sau în cutie, fie la frigider, fie la temperatura camerei (Tabelul 6).

**Tabelul 6. Instrucțiuni de decongelare pentru seringile preumplute și cutiile de carton de Spikevax XBB.1.5 înainte de utilizare**

Configurație	Instrucțiuni și durată de decongelare			
	Temperatură de decongelare (în frigider) (°C)	Durată de decongelare (minute)	Temperatură de decongelare (la temperatura camerei) (°C)	Durată de decongelare (minute)
Seringă preumplută în ambalaj blister	2-8	55	15-25	45
Cutie	2-8	155	15-25	140

Verificați dacă numele medicamentului de pe seringă preumplută este Spikevax XBB.1.5. Dacă numele medicamentului este Spikevax 50 micrograme, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

#### *Instrucțiuni de manipulare pentru seringile preumplute*

- Lăsați fiecare seringă preumplută să stea la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C) timp de 15 minute înainte de administrare.
- A nu se agita.
- Seringile preumplute trebuie inspectate vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare înainte de administrare.
- Spikevax XBB.1.5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul prezintă modificări de culoare sau conține alte particule.
- Acele nu sunt incluse în cutiile de seringi preumplute.
- Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri).
- Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă.
- Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.
- După decongelare, nu recongealați.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Administrarea dozei și schemă

**Tabelul 7. Doze de Spikevax XBB.1.5**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară și fără infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	Două doze a câte 0,25 ml fiecare, administrate pe cale intramusculară*	Se recomandă administrarea celei de-a doua doză la 28 de zile după prima doză.  Dacă unui copil i s-a administrat anterior o doză de Spikevax, se va administra o doză de Spikevax XBB.1.5 pentru a completa schema cu două doze.
Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară sau infecție cu SARS CoV-2 cunoscută în antecedente	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	La persoanele vaccinate anterior, Spikevax XBB.1.5 trebuie administrat la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.
Copii cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	
Persoane cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	
Persoane cu vârsta de 65 ani și peste	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	Se poate administra o doză suplimentară la cel puțin 3 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

**Tabelul 8. Doze de Spikevax XBB.1.5 pentru persoane imunocompromise**

Vârstă(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, fără o schemă de vaccinare primară	Două doze a câte 0,25 ml, administrate pe cale intramusculară*	O a treia doză poate fi administrată la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 28 de zile după a doua doză.
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani, cu o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	Se pot administra una sau mai multe doze suplimentare corespunzătoare vârstei la persoanele imunocompromise sever la cel puțin 2 luni de la ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19, la latitudinea furnizorului de servicii medicale, ținându-se cont de
Copii imunocompromiși cu vârsta cuprinsă între 5 ani și 11 ani, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,25 ml, administrată pe cale intramusculară*	



Vârsta(e)	Doză	Recomandări suplimentare
Persoane imunocompromise cu vârsta de 12 ani și peste, cu sau fără o schemă de vaccinare primară	O doză de 0,5 ml, administrată pe cale intramusculară	circumstanțele clinice ale persoanei.

\* Nu utilizați flaconul monodoză sau seringă preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicală adecvate trebuie să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea unei reacții anafilactice în urma administrării Spikevax XBB.1.5.

Persoanele trebuie monitorizate de un profesionist din domeniul medical timp de cel puțin 15 minute după vaccinare.

Nu există date pentru evaluarea administrării concomitente a Spikevax XBB.1.5 cu alte vaccinuri. Spikevax XBB.1.5 nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri sau medicamente în aceeași seringă.

### Administrare

Vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. A nu se administra acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

### *Flacoane multidoză*

**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.



### *Seringi preumplute*

Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară (ace de calibrul 21 sau mai subțiri). Ținând capacul drept, în poziție verticală, scoateți capacul, răsucindu-l în sens antiorar până când se detașează. Îndepărtați capacul cu o mișcare lentă și constantă. Nu trageți de capac în timp ce îl răsuciți. Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se fixează bine pe seringă. Scoateți capacul acului când sunteți gata pentru administrare. Administrați întreaga doză intramuscular. Aruncați seringă după utilizare. Exclusiv de unică folosință.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru elasomeran (Spikevax), elasomeran / imelasomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran / davesomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), andusomeran (Spikevax XBB.1.5), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere dovezile disponibile privind urticaria cronică provenite din lucrările științifice de specialitate și din raportările spontane, inclusiv cazuri cu o relație temporală strânsă, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între elasomeran, elasomeran/imelasomeran, elasomeran/davesomeran și andusomeran și urticaria cronică reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC concluzionează că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin elasomeran, elasomeran/imelasomeran, elasomeran/davesomeran și andusomeran trebuie modificate în consecință.

În urma examinării recomandărilor PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și motivele care stau la baza recomandărilor formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru elasomeran (Spikevax), elasomeran / imelasomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran / davesomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), andusomeran (Spikevax XBB.1.5), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin elasomeran (Spikevax), elasomeran / imelasomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran / davesomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), andusomeran (Spikevax XBB.1.5) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.