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 (cu nucleozide modificate)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză (capac 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 (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 (integrat în nanoparticule lipidice).
Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză (capac detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).
	Flacon multidoză (capac detașabil albastru)	Maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,25 ml) conține elasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).
Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință. Nu utilizați seringa 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 (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).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spikevax este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea bolii COVID-19 cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 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 imunocompromișii sever și dozele de rapel

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă	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 imunocompromișii 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. 4.4).
		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 schema de vaccinare primară cu Spikevax sau o schemă de

Concentrație	Tip de vaccinare	Vârstă(e)	Doză	Recomandări
				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).
Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă și Spikevax 50 microgram dispersie injectabilă în seringă preumplută*	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 microgram 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 microgram fiecare), ceea ce reprezintă jumătate din doza primară pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani)*	
	A treia doză la imunocompromișii sever‡	Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 50 microgram	O a treia doză poate fi administrată la cel puțin 28 de zile după a doua doză (vezi pct. 4.4 și 5.1).
		Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani	1 (una) doză de 0,25 ml, conținând ARNm 25 microgram*	
	Doza de rapel	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	1 (una) doză de 0,5 ml, conținând ARNm 50 microgram	Spikevax poate fi utilizat ca rapel la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste care au primit o schema 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 seringa 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 pacienții imunocompromiși 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.

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 sau, la sugari și copii 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 medicale adecvate trebuie să fie mereu ușor accesibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. 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, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Profilul de risc pare să fie similar pentru a doua și a treia doză.

Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

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

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

Reacții legate de anxietate

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

Boală concomitentă

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

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

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

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.

Persoane imunocompromise

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

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

Durata protecției

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

Limitările eficacității vaccinului

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

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu
Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), 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 indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fătului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (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 indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (92%), oboseală (70%), cefalee (64,7%), mialgie (61,5%), artralgie (64,6%), frisoane (45,4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19,8%), febră (15,5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14,7%) și eritem (10%). Majoritatea acestor reacții adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de 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/durerii 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, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (n=2,486) sau placebo (n=1,240) (NCT04649151). Caracteristicile demografice au fost similare între participanții cărora li s-a administrat Spikevax și cei la care s-a administrat placebo.

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

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 demografie 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 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%).

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 injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul injecției (18,4%), eritem la locul 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 injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul injecției (17,9%), tumefiere la locul 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 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 injecției (9,5%) și tumefiere la locul injecției (8,2%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste

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 ≥18 ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 adolescenți 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 (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 și <1/10)
Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)
Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
Foarte rare (<1/10 000)
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datelor disponibile)

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	**Frecvența**	**Reacții adverse (Reacție adversă)**
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută‡ Hipoestezie Parestezie
Tulburări cardiace	Foarte rare	Miocardită
		Pericardită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare Eritem la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Eritem la nivelul locului de administrare Urticarie la nivelul locului de administrare Erupție la nivelul locului de administrare Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♠
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	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, 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 copii (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 tip non - grave și temporare.
♠ 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.

Participanți cu vârsta de minimum 18 ani (doza de rapel)
Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) 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.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Miocardită
Riscul crescut de miocardită după vaccinarea 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 (IÎ 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 de s-au constatat cu 1,88 (IÎ 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 include numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate clinică la adulți

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

Analiza populațională principală pentru studiul eficacității (denumită 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 adjudecare 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 – set per-protocol

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax			Placebo			
	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	% eficacitatea vaccinului (IÎ 95%)*
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 începând cu 14 zile de la a doua doză.
*Eficacitatea vaccinului și intervalul de încredere (IÎ) de 95% conform modelului stratificat Cox al riscului proporțional
** IÎ 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 într-o încăpere situată în condiții de atmosferă la nivelul mării).

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

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

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

O analiză a non-inferiorității, care evaluează generarea anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și răspunsul pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată în subseturile Per-Protocol pentru 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. Media geometrică a ratei (MGR) de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,08 (IÎ 95% : 0,94, 1,24). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,2% (IÎ 95%: -1.8, 2.4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR > 0.67 și limita inferioară a IÎ 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

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

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

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

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

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

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

O analiză 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 la un subset de copii cu vârsta cuprinsă între 6 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 avut dovadă imunologică sau virologică a existenței infectării cu SARS-CoV-2 înainte de începerea studiului. MGR de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,239 (IÎ 95% : 1,072, 1,432). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,1% (IÎ 95%: -1.9, 2.1). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR > 0,67 și limita inferioară a IÎ 95% pentru diferența cu privire la ratele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

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 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 definit drept COVID-19 simptomatic, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile începând 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.

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 2 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 36,8% (IÎ 95%: 12,5, 54,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 50,6% (IÎ 95%: 21,4, 68,6) 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 de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,014 (IÎ 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Creșterea mediei geometrică de ratei (CMGR) față de intrarea în studiu până în ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (IÎ 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de 0,4% (IÎ 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a IÎ 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 de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,280 (IÎ 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (IÎ 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a IÎ 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 media geometrică a 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 (IÎ 95%)***	**MGC (IÎ 95%)***	**Raport GMC (IÎ 95%)[a]**	**Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N)[b]**
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2[c]	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 % (IÎ 95%)[d]	**Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]**	**Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[e]**	
		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.
[a] 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 IÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.
[b] Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.
[c] Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.
[d] 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. IÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
[e] Diferența între ratele de răspuns pozitiv IÎ 95% 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 (IÎ 95%)***	**MGC (IÎ 95%)***	**Raport GMC (IÎ 95%)[a]**	**Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N)[b]**
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2[c]	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
		Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]	**Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]**	**Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[e]**	
		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.
[a] 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 IÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.
[b] Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.
[c] Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.
[d] 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. IÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
[e] Diferența între ratele de răspuns pozitiv IÎ 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

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

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

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 date numai cu privire 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 erau adulți cu vârsta de 30 ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (erau 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 în anticorpi 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 (TNVPs) 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; IÎ 95%: 14,38, 20,77; n=295).

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 studiului pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNVPs asupra variantei B.1.617.2 (Delta).
La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, CMG de la momentul inițial la Z57 a fost de 81,77 (IÎ 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNVPs). Mai mult, 99,3% dintre copii îndeplineau definiția pentru serorăspuns.

Vârstnici

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 (≥65 ani) și al subiecților adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agenția 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 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 fetuși și pui. În cadrul studiului nu s-au raportat efecte adverse generate de vaccin asupra fertilității feminine, dezvoltării fetusului 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 -50º și -15 ºC.

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 aloca 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 ºC până la -15 ºC timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Vaccinul poate fi păstrat la temperaturi între 8º și 25 ºC, 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 2º și 25 ºC, după prima puncționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau, respectiv14 zile, la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8º și 25 ºC). 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 ºC și -15 ºC.

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. În această perioadă, seringile preumplute pot fi transportate timp până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C (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**, ferite de lumină, **seringa 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

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

A se păstra la congelator , la temperaturi între -50º și -15 ºC.
A se păstra flaconul în cutia secundară, pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării și primei deschideri, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor multidoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50º și -15 ºC nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane decongelate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC până la utilizare.

Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra congelat între -50 ºC și -15 ºC.
A se păstra seringa preumplută în cutia secundară, 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 timp 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 din sticlă sau polimer olefin ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac detașabil din plastic, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Fiecare flacon conține 5 ml.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză.

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 olefin ciclic cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutil) și un capac detașabil din plastic albastru, cu sigiliu (sigiliu din aluminiu).

Fiecare flacon conține 2,5 ml.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane multidoză

Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută

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

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

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml. Nu utilizați seringa preumplută pentru a administra un volum parțial de 0,25 ml.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute

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.

Flacoanele și seringile preumplute sunt păstrate congelate la temperaturi între -50 ºC și -15 ºC.

A se păstra la congelator

Flacon multidoză

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

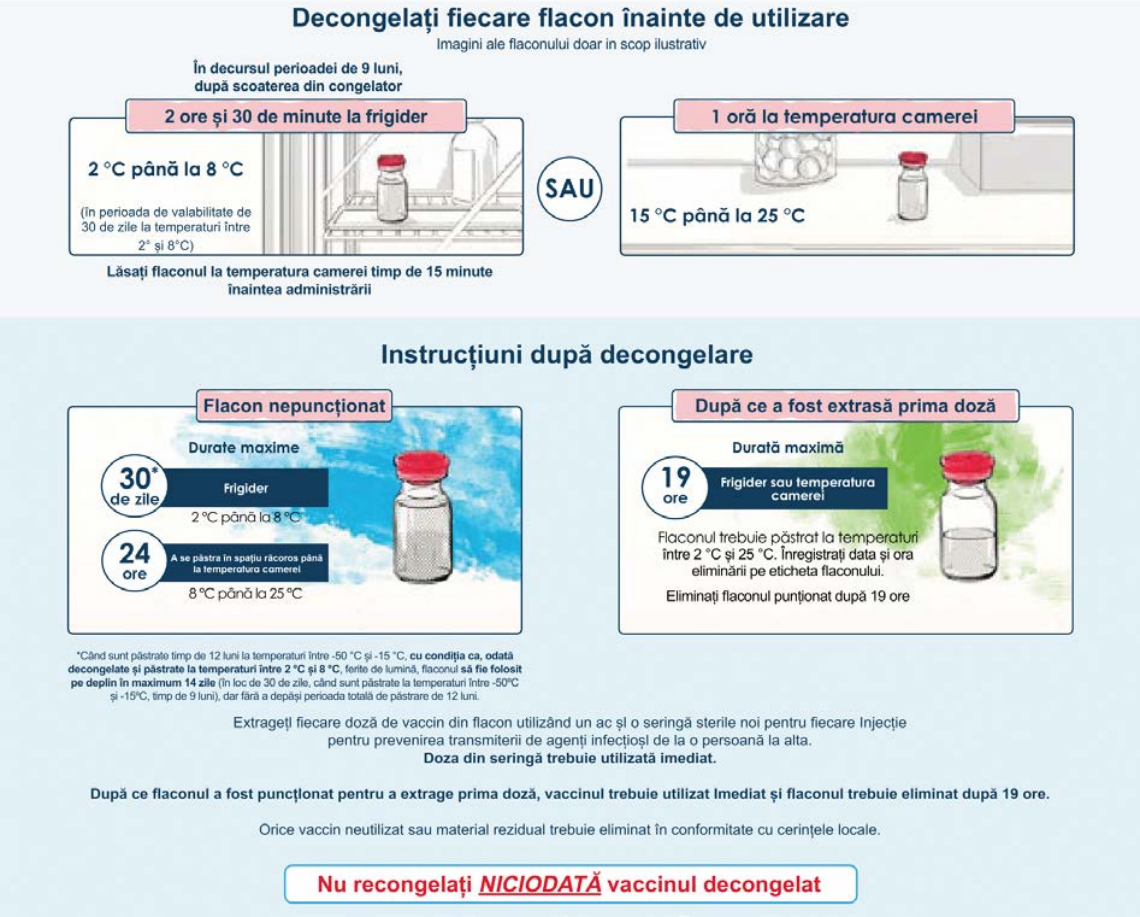
A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere.

Flacoanele cu Spikevax sunt flacoane multidoză.

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 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.

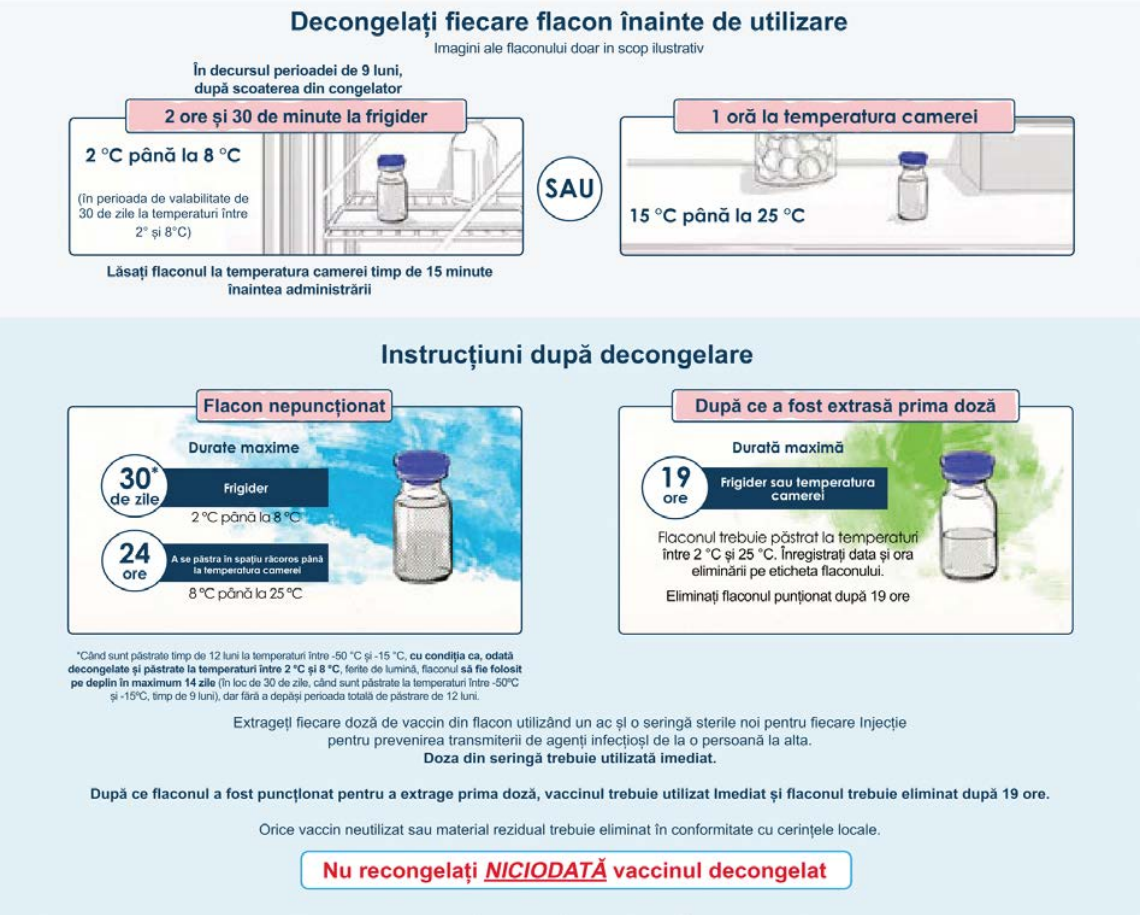


Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă
Din fiecare flacon se pot extrage maximum cinci (5) doze (a câte 0,5 ml fiecare) sau maximum zece (10) doze (a câte 0,25 ml fiecare) (capac detașabil albastru).

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 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 maximum 5 doze a câte 0,5 ml fiecare sau a maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare.



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

<u>Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</u>

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 seringa 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.

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 7).

Tabelul 7. 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 seringa preumplută este Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută. Dacă numele medicamentului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută, 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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.
- Spikevax este o dispersie albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat 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).
- Scoateți capacul de pe seringa preumplută, răsucindu-l în sens antiorar.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă.
- Deschideți acul 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 (cu nucleozide modificate)

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**
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză de 2,5 ml (capac detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice).
	Flacon multidoză de 5 ml (capac detașabil albastru)	10 doze a câte 0,5 ml fiecare	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă	Flacon monodoză de 0,5 ml (capac detașabil albastru)	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință.	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută	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 (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 (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 12 ani și peste, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19 (consultați secțiunile 4.2 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este de 0,5 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 peste 12 ani, 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 12 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 medicale adecvate trebuie să fie mereu ușor accesibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. 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 (original) 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, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Profilul de risc pare să fie similar pentru a doua și a treia doză.

Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

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

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

Reacții legate de anxietate

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

Boală concomitentă

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

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

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

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.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea și siguranța Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nu au fost evaluate în cazul persoanelor imunocompromise, incluzându-le pe cele cărora li se administrează tratament de imunosupresie. Eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 poate fi mai scăzută în cazul persoanelor imunocompromise.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a Spikevax 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 indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fătului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Având în vedere că diferențele dintre vaccinuri se limitează la secvența proteinei Spike 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 indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

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

Spikevax 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

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (92%), oboseală (70%), cefalee (64,7%), mialgie (61,5%), artralgie (64,6%), frisoane (45,4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19,8%), febră (15,5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14,7%) și eritem (10%). Majoritatea acestor reacții adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de 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/durerii 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, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (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%).

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 demografie 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 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%).

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 (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 injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul injecției (18,4%), eritem la locul 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 injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul injecției (17,9%), tumefiere la locul 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 seriei primare au fost durere la locul 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 injecției (9,5%) și tumefiere la locul injecției (8,2%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste

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 ≥18 ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 adolescenți 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 (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 și <1/10)
Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)
Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
Foarte rare (<1/10 000)
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datelor disponibile)

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	**Frecvența**	**Reacții adverse (Reacție adversă)**
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută† Hipoestezie Parestezie
Tulburări cardiace	Foarte rare	Miocardită
		Pericardită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare Eritem la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Eritem la nivelul locului de administrare Urticarie la nivelul locului de administrare Erupție la nivelul locului de administrare Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♠
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	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, 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 tip non - grave și temporare.
♠ 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.

Participanți cu vârsta de minimum 18 ani (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, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) conform schemei de vaccinare primară pentru vaccinul Spikevax (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 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. Nu s-au identificat noi indicii de 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 (IÎ 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 de s-au constatat cu 1,88 (IÎ 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 include numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate clinică

Imunogenitatea la participanții cu vârsta de minimum 18 ani – 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) (25 micrograme/25 micrograme) cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare. În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (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 IÎ 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). Media geometrică a ratei (MGR) (IÎ 97,5%) a fost de 1,22 (1,08; 1,37), îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 97,5% ≥ 0,67).

Mediile geometrice estimate ale titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron, BA.1 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 MGR (IÎ 97,5%) a fost de 1,75 (1,49; 2,04), care a îndeplinit criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a IÎ >1).

Eficacitate clinică la adulți
Studiul clinic de fază 3 efectuat la adulți a fost randomizat, controlat cu placebo și în regim orb pentru observator (NCT04470427) și a exclus persoane imunocompromise sau cărora li s-au administrat imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele sau persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluși. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax (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.

Analiza populațională principală pentru studiul eficacității (denumită 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 3.

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

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax (original)			Placebo			
	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	% eficacitatea vaccinului (IÎ 95%)*
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 începând cu 14 zile de la a doua doză.
*Eficacitatea vaccinului și intervalul de încredere (IÎ) de 95% conform modelului stratificat Cox al riscului proporțional
** IÎ 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 într-o încăpere situată în condiții de atmosferă la nivelul mării).

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% (interval de încredere 95% de 88,6 96,5%).

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

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
O analiză a non-inferiorității, care evaluează generarea anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și răspunsul pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată în subseturile Per-Protocol pentru 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. Media geometrică a ratei (MGR) de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,08 (IÎ 95% : 0,94, 1,24). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,2% (IÎ 95%: -1.8, 2.4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR > 0.67 și limita inferioară a IÎ 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

Eficacitate clinică la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
Studiul clinic efectuat la adolescenți este de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax (original) la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Un total de 3 732 participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo, la interval de o lună.

O a doua analiză a eficacității a fost realizată la un număr de 3181 participanți la care s-au administrat 2 doze fie de Spikevax (original) (n=2 139) fie de placebo (n=1 042) și au avut un rezultat negative pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul Per Protocol. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau afecțiuni medicale pre-existente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (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. Studiile au fost inițiate din a 14-a zi după administrarea celei de-a doua doze.

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

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 serorăspuns 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 al 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 (IÎ 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de serorăspuns a fost de 0,1% (IÎ 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a IÎ 95% a diferenței ratelor de serorăspuns > -10%).

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 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 definit drept COVID-19 simptomatic, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile începând 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.

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 2 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 36,8% (IÎ 95%: 12,5, 54,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 50,6% (IÎ 95%: 21,4, 68,6) 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 de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,014 (IÎ 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Creșterea mediei geometrică de ratei (CMGR) față de intrarea în studiu până în ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (IÎ 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de 0,4% (IÎ 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a IÎ 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 de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,280 (IÎ 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (IÎ 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a IÎ 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 media geometrică a 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 (IÎ 95%)***	**MGC (IÎ 95%)***	**Raport GMC (IÎ 95%)[a]**	**Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N)[b]**
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2[c]	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 % (IÎ 95%)[d]	**Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]**	**Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[e]**	
		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.
[a] 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 IÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.
[b] Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.
[c] Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.
[d] 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. IÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
[e] Diferența între ratele de răspuns pozitiv IÎ 95% 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 (IÎ 95%)***	**MGC (IÎ 95%)***	**Raport GMC (IÎ 95%)[a]**	**Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N)[b]**
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2[c]	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
		Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]	**Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]**	**Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[e]**	
		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.
[a] 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 IÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.
[b] Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.
[c] Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.
[d] 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. IÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
[e] Diferența între ratele de răspuns pozitiv IÎ 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

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

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) de vaccin Spikevax (original) conform schemei de vaccinare primară. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 149 de participanți (Conform Setului Protocolului) s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 (ÎI 95%: 11,04, 15,59) ori a mediei geometrice (GMFR) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. GMFR a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (IÎ 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 adulții cu vârsta de 18 ani și peste
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 date numai cu privire 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 erau adulți cu vârsta de 30 ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (erau 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 în anticorpi 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 (TNVPs) 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; IÎ 95%: 14,38, 20,77; n=295).

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 studiului pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNVPs asupra variantei B.1.617.2 (Delta).
La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, CMG de la momentul inițial la Z57 a fost de 81,77 (IÎ 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNVPs). Mai mult, 99,3% dintre copii îndeplineau definiția pentru serorăspuns.

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 (≥65 ani) și al subiecților adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agenția 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 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 fetuși și pui. În cadrul studiului nu s-au raportat efecte adverse generate de vaccin asupra fertilității feminine, dezvoltării fetusului 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-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 bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă]

9 luni la temperaturi între -50º și -15 ºC.

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 aloca 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 ºC până la -15 ºC timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Vaccinul poate fi păstrat la temperaturi între 8º și 25 ºC, 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 2º și 25 ºC, după prima puncționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau respectiv 14 zile la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8º și 25 ºC). 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 ºC și -15 ºC.

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 ºC până la -15 ºC 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 ºC și 25 ºC, 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 ºC și -15 ºC.

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 ºC până la -15 ºC 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 ºC și 25 ºC, pentru o perioadă de până la 24 de ore după îndepărtarea din condițiile de refrigerare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

A se păstra la congelator , la temperaturi între -50º și -15 ºC.
A se păstra flaconul în cutia secundară, pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării și primei deschideri, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor multidoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50º și -15 ºC nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane decongelate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC până la utilizare.

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

A se păstra la congelator , la temperaturi între -50 ºC și -15 ºC.
A se păstra flaconul monodoză în cutia secundară, 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 ºC *și 8 ºC*
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC nu este posibil, datele disponibile susțin transportul uneia sau mai multor flacoane monodoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC, flacoanele monodoză nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC 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 ºC și -15 ºC.
A se păstra seringa preumplută în cutia secundară, 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 ºC *și 8 ºC*
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC nu este posibil, datele disponibile susțin transportul uneia sau mai multor seringi preumplute decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC, seringile preumplute nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC până la utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Flacon multidoză cu 2,5 ml sau 5 ml dispersie (sticlă tip 1 sau echivalent tip 1 din sticlă sau polimer olefină ciclică cu barieră interioară), prevăzut cu un dop (cauciuc clorobutilic) și un capac 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.

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

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

Fiecare flacon conține 0,5 ml.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane monodoză

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

Seringă preumplută (polimer ciclic de olefină) cu 0,5 ml dispersie cu dop de piston (cauciuc bromobutilic acoperit) și un capac (cauciuc bromobutilic, fără ac).

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

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml.

Mărimea ambalajului: 10 seringi preumplute

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.

Flacoanele și seringile preumplute sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC.

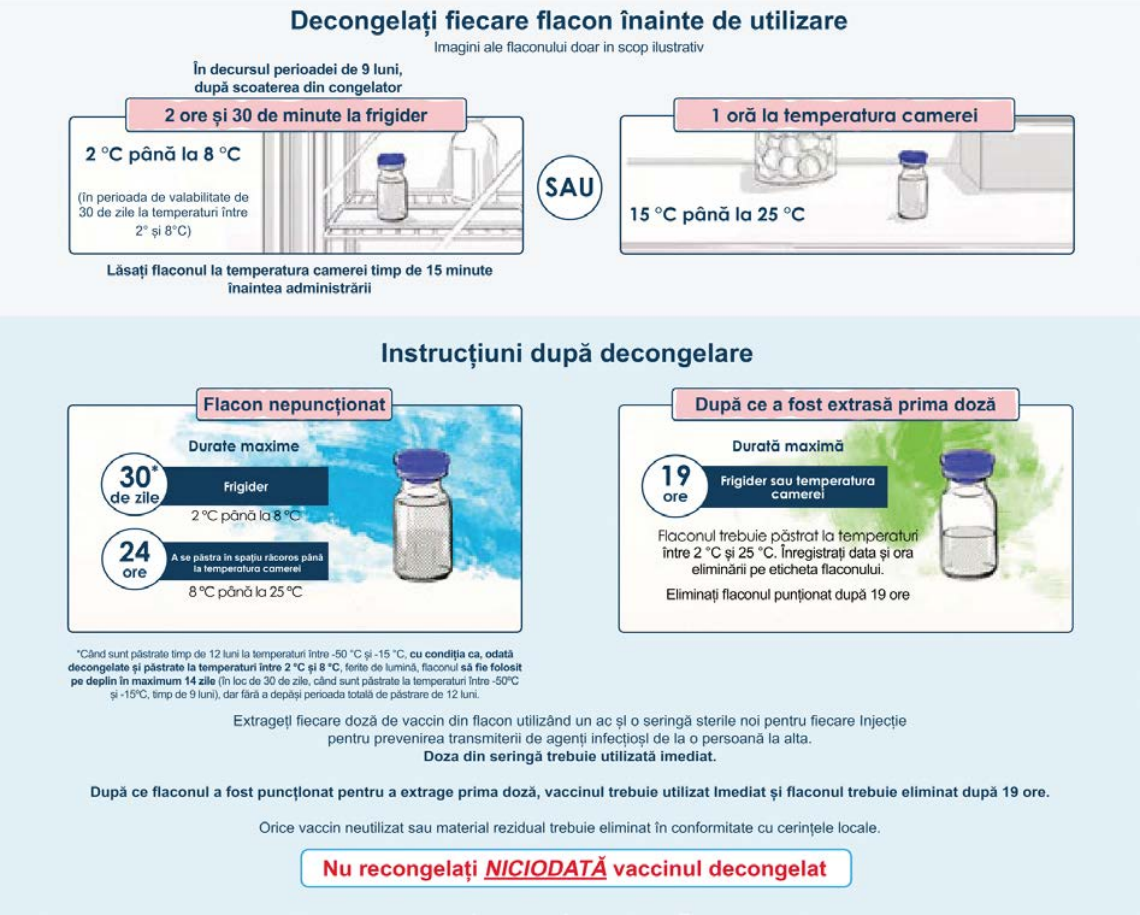
Flacoane multidoză [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă]

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere. Puncționați dopul, de preferat, de fiecare dată, în alt loc.

Din fiecare flacon se pot extrage cinci (5) sau zece (10) doze (a câte 0,5 ml fiecare) (capac detașabil albastru), în funcție de dimensiunea flaconului multidoză.

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.



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

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere. Decongelați fiecare 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 6).

Tabelul 6. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză și cutie 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)**
Flacon individual	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, 45 minute	Între 15°C și 25°C	45 minute

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

Administrare

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

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.

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 7).

Tabelul 7. 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 seringa preumplute este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută. Dacă numele produsului este Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută, 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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat 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).
- Scoateți capacul de pe seringa preumplută, răsucindu-l în sens antiorar.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă.
- Deschideți acul când sunteți gata pentru administrare.
- Administrați întreaga doză intramuscular.

<u>Eliminare</u>

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

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
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză de 2,5 ml (capac detașabil albastru)	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (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).

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.4-5). 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 12 ani și peste, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19 (consultați secțiunile 4.2 și 5.1).

Acest vaccin trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este de 0,5 ml administrată pe cale intramusculară.

Se recomandă administrarea dozei de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 la interval de cel puțin 3 luni după ultima doză a unui vaccin împotriva COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 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 peste 12 ani, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 la copii cu vârsta sub 12 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 medicale adecvate trebuie să fie mereu ușor accesibile, în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

În urma vaccinării se recomandă monitorizarea atentă timp de cel puțin 15 minute. 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 (original) 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, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoane de sex masculin mai tinere (vezi pct. 4.8). Profilul de risc pare să fie similar pentru a doua și a treia doză.

Datele disponibile sugerează că evoluția miocarditei și pericarditei după vaccinare nu este diferită de cea a miocarditei sau pericarditei, în general.

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

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

Reacții legate de anxietate

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

Boală concomitentă

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

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

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

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.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea și siguranța Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nu au fost evaluate în cazul persoanelor imunocompromise, incluzându-le pe cele cărora li se administrează tratament de imunosupresie. Eficacitatea Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 poate fi mai scăzută în cazul persoanelor imunocompromise.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea concomitentă a Spikevax 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 indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fătului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Având în vedere că diferențele dintre vaccinuri se limitează la secvența proteinei Spike 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 indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității feminine (vezi pct. 5.3).

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

Spikevax 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

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a injecției (92%), oboseală (70%), cefalee (64,7%), mialgie (61,5%), artralgie (64,6%), frisoane (45,4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19,8%), febră (15,5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14,7%) și eritem (10%). Majoritatea acestor reacții adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare. O frecvență puțin mai scăzută a evenimentelor de 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/durerii 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, aflat în desfășurare în Statele Unite și care include 3726 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Spikevax (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%).

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 demografie 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 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%).

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 (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 injecției (56,2%), somnolență (51,1%), pierdere a poftei de mâncare (45,7%), febră (21,8%), tumefiere la locul injecției (18,4%), eritem la locul 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 injecției (76,8%), iritabilitate/plâns (71,0%), somnolență (49,7%), pierdere a poftei de mâncare (42,4%), febră (26,1%), eritem la locul injecției (17,9%), tumefiere la locul 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 seriei primare au fost durere la locul 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 injecției (9,5%) și tumefiere la locul injecției (8,2%).

<u>Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel din studiile clinice și experiența de după punerea pe piață la copii și la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste</u>

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 ≥18 ani
- 3 726 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
- 4 002 adolescenți 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 (≥1/10)
Frecvente (≥1/100 și <1/10)
Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)
Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
Foarte rare (<1/10 000)
Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datelor disponibile)

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA	**Frecvența**	**Reacții adverse (Reacție adversă)**
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a poftei de mâncare†
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Iritabilitate/plâns†
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Somnolență†
	Mai puțin frecvente	Amețeli
	Rare	Paralizie facială periferică acută‡ Hipoestezie Parestezie
Tulburări cardiace	Foarte rare	Miocardită
		Pericardită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață/vărsături
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Durere abdominală§
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie¶
	Necunoscută	Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Sângerare menstruală abundentă#
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la nivelul locului de administrare Oboseală Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare Eritem la nivelul locului de administrare
	Frecvente	Eritem la nivelul locului de administrare Urticarie la nivelul locului de administrare Erupție la nivelul locului de administrare Reacție tardivă la nivelul locului de administrare♠
	Mai puțin frecvente	Prurit la nivelul locului de administrare
	Rare	Tumefiere la nivelul feței♥
	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, 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 tip non - grave și temporare.
♠ 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.

Participanți cu vârsta de minimum 18 ani (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, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) conform schemei de vaccinare primară pentru vaccinul Spikevax (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 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. Nu s-au identificat noi indicii de 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 (IÎ 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 de s-au constatat cu 1,88 (IÎ 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 include numărul seriei/Lotului, dacă acesta este disponibil.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Spikevax (elasomeran) și Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) conțin nanoparticule lipidice cu ARNm integrat. ARNm codifică proteina virală de suprafață completă a SARS-CoV-2, cu 2 substituții de prolină în cadrul domeniului 1 al repetării heptadice (S-2P) pentru stabilizarea proteinei de suprafață într-o conformație anterioară fuziunii. După injecția intramusculară, celulele de la locul injecției și ganglionii limfatici de drenare preiau nanoparticula lipidică, furnizând eficient secvența de ARNm către celule, pentru a fi translatată în proteine virale. Sistemul de livrare ARNm se bazează pe principiul și observarea faptului că *in vivo* celulele pot prelua ARNm, îl pot translata și pot exprima antigenul (antigenii) viral(i) în conformația dorită. ARNm livrat nu pătrunde în nucleul celular și nu interacționează cu genomul, nu se poate reproduce și este exprimat tranzitoriu, în principal prin celule dendritice și macrofage din sinusul subcapsular. Proteina de suprafață - legată de membrană a SARS-CoV-2 exprimată este apoi recunoscută de celulele imunitare ca antigen străin. Acest lucru declanșează răspunsuri ale celulelor T și B pentru generarea anticorpilor de neutralizare funcționali, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19. ARNm modificat cu nucleozide din Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) este formulat în particule lipidice, care permit livrarea ARNm modificat cu nucleozide 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.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) (25 micrograme/25 micrograme) cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare. În cadrul studiului P205 Partea F, participanților la studiu li s-a administrat Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (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 IÎ 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). Media geometrică a ratei (MGR) (IÎ 97,5%) a fost de 1,22 (1,08; 1,37), îndeplinind criteriul prespecificat de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 97,5% ≥ 0,67).

Mediile geometrice estimate ale titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva Omicron, BA.1 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 MGR (IÎ 97,5%) a fost de 1,75 (1,49; 2,04), care a îndeplinit criteriul prespecificat de superioritate (limita inferioară a IÎ >1).

Eficacitate clinică la adulți
Studiul clinic de fază 3 efectuat la adulți a fost randomizat, controlat cu placebo și în regim orb pentru observator (NCT04470427) și a exclus persoane imunocompromise sau cărora li s-au administrat imunosupresoare în ultimele 6 luni, precum și gravidele sau persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2. Persoanele cu boala HIV stabilizată nu au fost excluși. Vaccinurile antigripale au putut fi administrate cu 14 zile înainte de orice doză de Spikevax (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.

Analiza populațională principală pentru studiul eficacității (denumită 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 3.

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

Grupa de vârstă (ani)	Spikevax (original)			Placebo			
	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	% eficacitatea vaccinului (IÎ 95%)*
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 începând cu 14 zile de la a doua doză.
*Eficacitatea vaccinului și intervalul de încredere (IÎ) de 95% conform modelului stratificat Cox al riscului proporțional
** IÎ 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 într-o încăpere situată în condiții de atmosferă la nivelul mării).

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% (interval de încredere 95% de 88,6 96,5%).

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

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani
O analiză a non-inferiorității, care evaluează generarea anticorpilor neutralizanți funcționali pentru SARS-CoV-2 50% și răspunsul pozitiv la 28 de zile după administrarea celei de-a doua doze a fost efectuată în subseturile Per-Protocol pentru 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. Media geometrică a ratei (MGR) de generare a anticorpilor neutralizanți funcționali la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, comparativ cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 de ani, a fost de 1,08 (IÎ 95% : 0,94, 1,24). Diferența dintre datele cu privire la răspunsul pozitiv a fost de 0,2% (IÎ 95%: -1.8, 2.4). Criteriul de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR > 0.67 și limita inferioară a IÎ 95% pentru diferența cu privire la datele de răspuns pozitiv > -10%) a fost atins.

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

Studiul clinic efectuat la adolescenți este de fază 2/3, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator (NCT04649151), conceput pentru a evalua siguranța, reactogenitatea și eficacitatea administrării Spikevax (original) la adolescenții cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani. Persoanele cu istoric cunoscut de infecție cu SARS-CoV-2 au fost excluse din studiu. Un total de 3 732 participanți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 2 doze de Spikevax (original) sau placebo, 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 au avut un rezultat negative pentru infecția cu SARS-CoV-2 în setul Per Protocol. Nu au existat diferențe notabile din punct de vedere demografic sau afecțiuni medicale pre-existente între participanții cărora li s-a administrat Spikevax (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. Studiile au fost inițiate din a 14-a zi după administrarea celei de-a doua doze.

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

Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 6 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 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 al titrurilor de anticorpi neutralizanți la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, în comparație cu persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani, a fost 1 239 (IÎ 95%: 1 072, 1 432). Diferența între ratele de răspuns pozitiv a fost de 0,1% (IÎ 95%: -1,9, 2,1). Au fost îndeplinite criteriile de non-inferioritate (limita inferioară a IÎ 95% pentru RMG > 0,67 și limita inferioară a IÎ 95% a diferenței ratelor de răspuns pozitiv > -10%).

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 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 definit drept COVID-19 simptomatic, în condițiile unui rezultat RT-PCR pozitiv și a cel puțin 2 simptome sistemice sau 1 simptom respirator. Cazurile începând 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.

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 2 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 36,8% (IÎ 95%: 12,5, 54,0) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani și 50,6% (IÎ 95%: 21,4, 68,6) 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 de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=264; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,014 (IÎ 95%: 0,881, 1,167), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Creșterea mediei geometrică de ratei (CMGR) față de intrarea în studiu până în ziua 57 pentru acești copii a fost de 183,3 (IÎ 95%: 164,03, 204,91). Diferența între ratele de răspuns pozitiv (RRP) între copii și adulții tineri a fost de 0,4% (IÎ 95%: 2,7%, 1,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a IÎ 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 de imunogenitate din partea 2 a setului per protocol pentru imunogenitate (n=230; 25 micrograme) cu cele ale adulților tineri (n=295; 100 micrograme) a demonstrat o MGR de 1,280 (IÎ 95%: 1,115, 1,470), îndeplinind criteriile de succes ale non-inferiorității (adică limita inferioară a IÎ 95% pentru MGR ≥ 0,67; estimare punctuală ≥ 0,8). Diferența RRP între sugari/copii mici și adulții tineri a fost de 0,7% (IÎ 95%: -1,0%, 2,5%), îndeplinind, de asemenea, criteriile de succes ale non-inferiorității (limita inferioară a IÎ 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 media geometrică a 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 (IÎ 95%)***	**MGC (IÎ 95%)***	**Raport GMC (IÎ 95%)[a]**	**Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N)[b]**
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2[c]	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 % (IÎ 95%)[d]	**Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]**	**Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[e]**	
		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.
[a] 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 IÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.
[b] Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.
[c] Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.
[d] 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. IÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
[e] Diferența între ratele de răspuns pozitiv IÎ 95% 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 (IÎ 95%)***	**MGC (IÎ 95%)***	**Raport GMC (IÎ 95%)[a]**	**Obiectiv de non-inferioritate îndeplinit (D/N)[b]**
Analiza de neutralizare SARS-CoV-2[c]	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
		Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]	**Răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[d]**	**Diferența între ratele de răspuns pozitiv % (IÎ 95%)[e]**	
		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.
[a] 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 IÎ 95% sunt transformate înapoi la scara originală pentru prezentare.
[b] Non-inferioritatea este declarată dacă limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru raportul MGC este mai mare de 0,67, cu o estimare punctuală de > 0,8, și limita inferioară a IÎ 95% bilateral pentru diferența între ratele de răspuns pozitiv este mai mare de -10%, cu o estimare punctuală de > -5%.
[c] Media geometrică finală a concentrațiilor de anticorpi (MGC) exprimară în UA/ml a fost stabilită utilizând testul de microneutralizare SARS-CoV-2.
[d] 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. IÎ 95% al răspunsului pozitiv este calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
[e] Diferența între ratele de răspuns pozitiv IÎ 95% este calculată utilizând limitele de încredere (scorul) Miettinen-Nurminen.

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

Siguranța, reactogenitatea și imunogenitatea unei doze de rapel de Spikevax (original) sunt evaluate într-un studiu în desfășurare, de Fază 2, randomizat, cu observator orb, controlat cu placebo, de confirmare a dozei la participanți cu vârsta de minimum 18 ani (NCT04405076). În acest studiu, la 198 de participanți s-au administrat două doze (0,5 ml, 100 de micrograme la interval de o lună) de vaccin Spikevax (original) conform schemei de vaccinare primară. Într-o fază în regim deschis a acestui studiu, la 149 de participanți (Conform Setului Protocolului) s-a administrat o singură doză de rapel (0,25 ml, 50 micrograme) la interval de cel puțin 6 luni după administrarea celei de-a doua doze din cadrul schemei de vaccinare primară. S-a demonstrat că o doză de rapel unică (0,25 ml, 50 micrograme) a dus la o creștere de 12,99 (ÎI 95%: 11,04, 15,59) ori a mediei geometrice (GMFR) a titrului anticorpilor neutralizanți măsurat anterior efectuării rapelului, comparativ cu 28 de zile după doza de rapel. GMFR a titrului anticorpilor neutralizanți a fost de 1,53 (IÎ 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 adulții cu vârsta de 18 ani și peste
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 date numai cu privire 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 erau adulți cu vârsta de 30 ani sau peste, cu o bună stare de sănătate fizică (erau 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 în anticorpi 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 (TNVPs) 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; IÎ 95%: 14,38, 20,77; n=295).

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 studiului pediatric în curs de desfășurare, obținute la momentul inițial și în Ziua 57 au fost testate utilizând un test TNVPs asupra variantei B.1.617.2 (Delta).
La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, CMG de la momentul inițial la Z57 a fost de 81,77 (IÎ 95%: 70,38, 95,00) pentru varianta Delta (măsurată prin TNVPs). Mai mult, 99,3% dintre copii îndeplineau definiția pentru serorăspuns.

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 (≥65 ani) și al subiecților adulți mai tineri (18-64 ani).

Copii și adolescenți

Agenția 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 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 fetuși și pui. În cadrul studiului nu s-au raportat efecte adverse generate de vaccin asupra fertilității feminine, dezvoltării fetusului 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-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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă]

9 luni la temperaturi între -50º și -15 ºC.

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 aloca 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 ºC până la -15 ºC timp de 9 luni), dar fără a depăși o perioadă de păstrare totală de 12 luni.

După decongelare, vaccinul nu trebuie recongelat.

Vaccinul poate fi păstrat la temperaturi între 8º și 25 ºC, 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.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 2º și 25 ºC, după prima puncționare (în cadrul intervalului de valabilitate permis, de 30 de zile sau respectiv 14 zile la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC și, inclusiv, de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 8º și 25 ºC). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă vaccinul nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

A se păstra la congelator , la temperaturi între -50º și -15 ºC.
A se păstra flaconul în cutia secundară, pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare ulterior decongelării și primei deschideri, vezi pct. 6.3.

Transportul flacoanelor multidoză decongelate în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC
Dacă transportul la temperaturi cuprinse între -50º și -15 ºC nu este posibil, datele disponibile susțin transportul unuia sau mai multor flacoane decongelate timp de până la 12 ore la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC (în cadrul intervalului de valabilitate de 30 de zile sau, respectiv, 14 zile la temperaturi cuprinse între 2 ºC și 8 ºC). După decongelare și transport în stare lichidă la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC, flacoanele nu trebuie recongelate și trebuie păstrate la temperaturi cuprinse între 2º și 8 ºC până la utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

Flacoanele sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC.

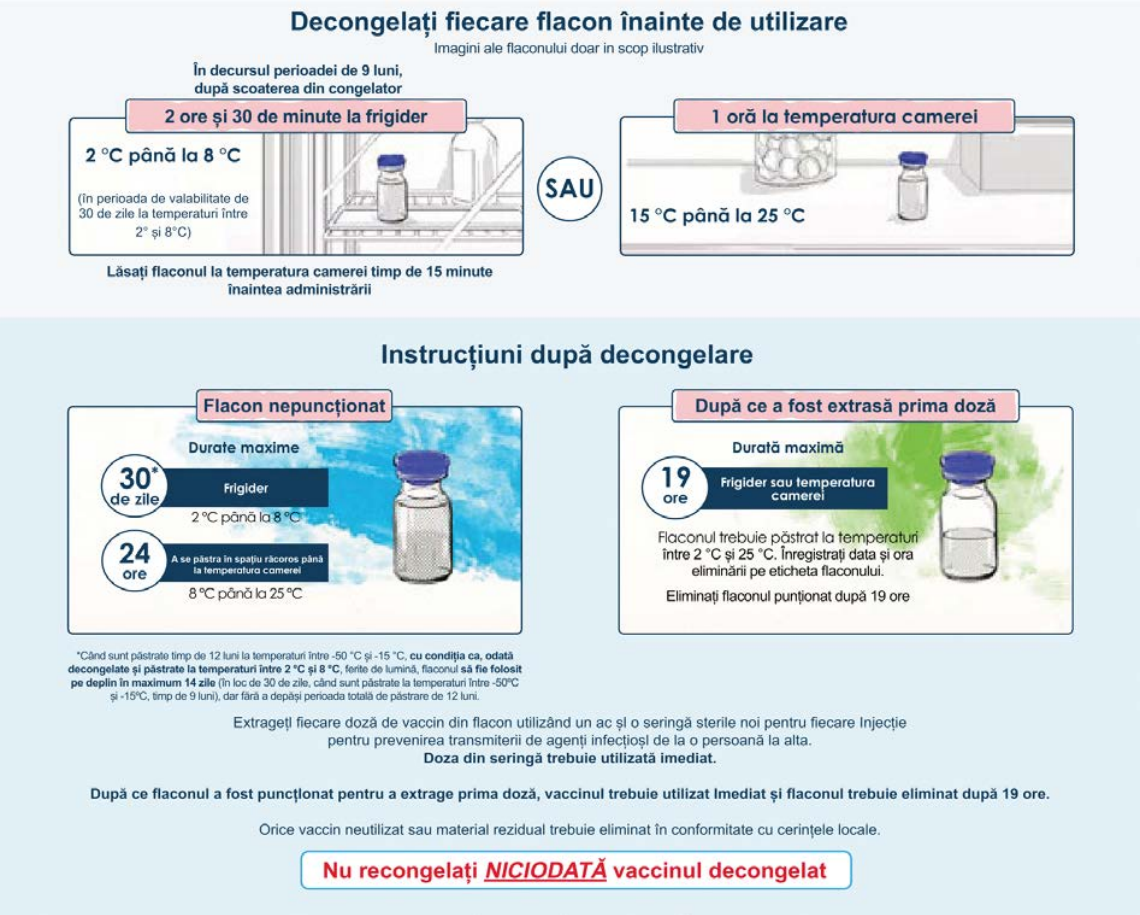
Flacoane multidoză [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă]

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere. Puncționați dopul, de preferat, de fiecare dată, în alt loc.

Din fiecare flacon multidoză se pot extrage cinci (5) doze (a câte 0,5 ml fiecare).

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.



Administrare

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

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

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 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 biologic 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.

Având în vedere urgența de sănătate publică de interes internațional declarată și pentru a asigura aprovizionarea la timp, acest medicament face obiectul unei derogări pe durată limitată, care să permită ca eliberarea să se bazeze pe testele de control al loturilor efectuate într-unul sau mai multe centre înregistrat care se află într-o țară terț. Această derogare își încetează valabilitatea la 31 martie 2023. Implementarea măsurilor de control al loturilor la nivelul UE, inclusiv modificările necesare ale condițiilor autorizației de punere pe piață, trebuie să fie finalizată până la 31 martie 2023 cel târziu, în conformitate cu planul convenit pentru acest transfer al competențelor de testare.

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 (cu nucleozide modificate)
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.

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 păstra 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

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

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 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

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 (cu nucleozide modificate)
elasomeran
IM

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.
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 (cu nucleozide modificate)
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.

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 păstra 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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 (cu nucleozide modificate)
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.
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 (cu nucleozide modificate)
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.

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.

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 păstra 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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 (cu nucleozide modificate)
elasomeran/imelasomeran
IM

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.
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 (cu nucleozide modificate)
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.

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.

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 păstra 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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 (cu nucleozide modificate)
elasomeran/imelasomeran
IM

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.
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 (cu nucleozide modificate)
elasomeran/imelasomeran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon monodoză conține 05 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.

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 păstra 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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
Vaccin de tip ARNm COVID 19 (cu nucleozide modificate)
elasomeran/imelasomeran
IM

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 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută
Vaccin de tip ARNm COVID 19 (cu nucleozide modificate)
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.
De unică folosință

Scanați aici pentru prospect sau vizitați 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 păstra seringa 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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 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 SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă
elasomeran
IM

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 (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 (cu nucleozide modificate)
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

Scanați aici pentru prospect sau vizitați 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 păstra seringa 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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 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 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
IM

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 (cu nucleozide modificate)
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.

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.

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 păstra 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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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 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.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID 19 (cu nucleozide modificate)
elasomeran/davesomeran
IM

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.
Data/ora eliminării:

ANEXA III

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 (cu nucleozide modificate)
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 adolescenților cu vârsta de peste 6 luni. Substanța activă din Spikevax este ARNm care codifică proteina de suprafață 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 prin determinarea organismului 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, regăsită 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. Substanța activă a Spikevax este ARNm care codifică proteina de suprafață a SARS-CoV-2, integrat în nanoparticule lipidice.

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 (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte de a vi se administra Spikevax, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- Ați avut orice 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 slăbit sau compromis
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut
- Aveți o tulburare 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 oricare altă 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, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoanele de sex masculin mai tinere.

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.

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 imunocompromișii 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***
Schema de vaccinare primară 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*
A treia doză la persoanele imunocompromise sever 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 două injecții de 0,25 ml*
Doza de rapel	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste	Persoane cu vârsta de 12 ani și peste

poate fi administrată la cel puțin 3 luni după a doua doză	0,25 ml	0,5 ml

* Nu utilizați seringa 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 pacienții imunocompromiși sever cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie utilizat flaconul cu concentrație de 0,2 mg/ml.

Dacă rataţi o programare pentru a doua doză de Spikevax din cadrul schemei de vaccinare primară

- Dacă rataţi o programare, programaţi împreună cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală o altă vizită, cât mai curând posibil .
- Dacă rataţi o injecţie programată, este posibil să nu fiţi 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 o reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacţii 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 și 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 axilei
- 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
- erupție, înroșire 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 poate să apară la pacienții 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 tip non - grave și temporare)

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
Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă	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 (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 (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză	5 doze a câte 0,5 ml fiecare Maximum 10 doze a câte 0,25 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 50 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice SM-102). O doză (0,25 ml) conține elasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută	Seringă preumplută	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință. Nu utilizați seringa 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 (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).

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

Celelalte componente sunt 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-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 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 di sticlă de 2,5 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac 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 ciclic de olefină), prevăzută cu dop pentru piston și capac (fără ac).

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

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

Fabricantul

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 seringa preumplută

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo n°35
28037 Madrid Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentatul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0800 81 460

България
Тел: 00800 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

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentului biologic, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie înregistrate clar.

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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor 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 este decolorat sau conține alte particule.

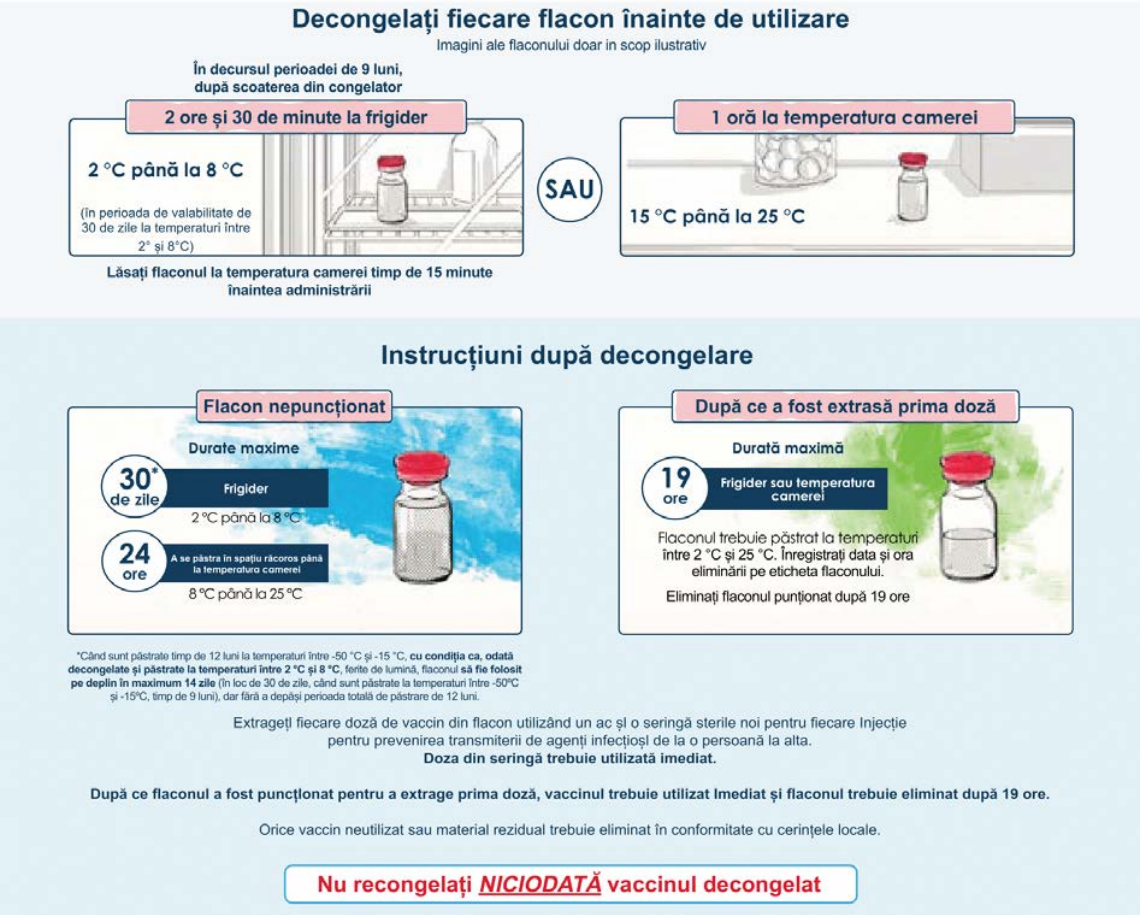
Flacoanele și seringile preumplute sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC.

A se păstra la congelator

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac 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).

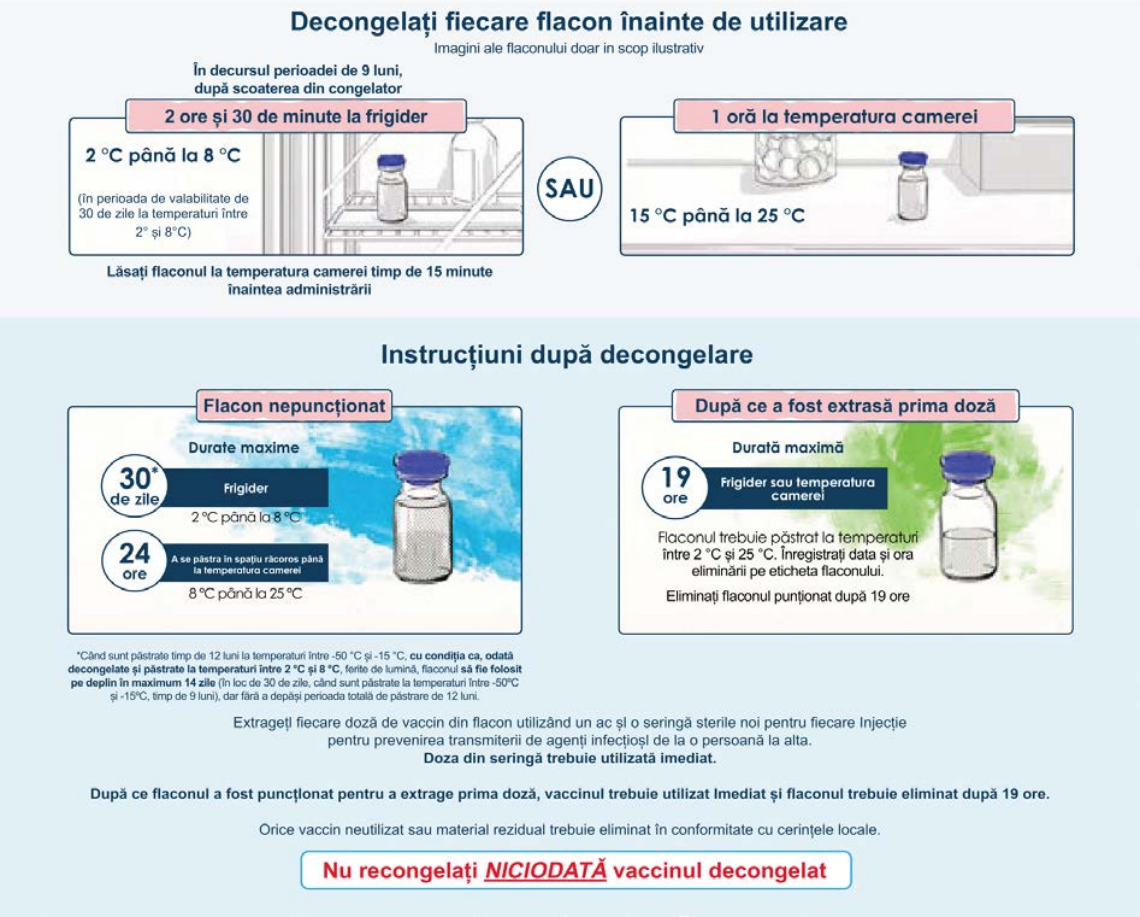
Puncționați dopul, de preferat, de fiecare dată, în alt loc. Nu puncționați flaconul cu capac roșu de mai mult de 20 de ori.



<u>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac detașabil albastru)</u>

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.



<u>Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută</u>

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 seringa 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 3).

Tabelul 3. 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 seringa preumplute este Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută. Dacă numele produsului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută, 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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.
- Spikevax este o dispersie albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat 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).
- Scoateți capacul de pe seringa preumplută, răsucindu-l în sens antiorar.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă.
- Deschideți acul 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 program

Tabelul 4. Doza de Spikevax pentru schema de vaccinare primară, a treia doză la imunocompromișii 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***
Schema de vaccinare primară 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*
A treia doză la imunocompromișii sever 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 două injecții de 0,25 ml*
Doza de rapel 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 utilizați seringa 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 pacienții imunocompromiși 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 medicale 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

Spikevax 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. Nu administrați acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Flacoane multidoză

Seringi preumplute

Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară. Scoateți capacul de pe seringa preumplută, răsucindu-l în sens antiorar. Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă. Deschideți acul când sunteți gata pentru administrare. Administrați întreaga doză intramuscular. Aruncați seringa 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 (cu nucleozide modificate)
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 nemenționate 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 persoanelor cu vârsta de peste 12 ani. Substanța activă din Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este ARNm care codifică proteina de suprafață 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 prin determinarea organismului 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, regăsită 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.

Substanța activă a Spikevax este ARNm care codifică proteina de suprafață a SARS-CoV-2, integrat în nanoparticule lipidice.

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 orice 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 slăbit sau compromis
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut
- Aveți o tulburare 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 oricare altă boală gravă
- Aveți anxietate legată de administrarea de injecții

După vaccinarea cu Spikevax (original) 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, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoanele de sex masculin mai tinere.

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 12 ani.

Spikevax împreună cu alte medicamente bivalent Original/Omicron BA.1
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.

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 Spivevax 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 vaccinuri se limitează la secvența proteinei Spike 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 Spivevax 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

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.

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 o reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest 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 schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta peste 12 ani, 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 și 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 axilei
- 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
- erupție, înroșire 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 poate să apară la pacienții 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 tip non - grave și temporare)

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 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**
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză de 2,5 ml	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și imelasomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (integrat în nanoparticule lipidice SM-102).
	Flacon multidoză de 5 ml	10 doze a câte 0,5 ml fiecare	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă	Flacon monodoză de 0,5 ml	1 doză de 0,5 ml Exclusiv de unică folosință.	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută	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 (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 (S) a SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Celelalte componente sunt 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-metoxipolietilen-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 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 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 ciclic de olefină), prevăzută cu dop pentru piston și capac (fără ac).

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

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

Fabricantul

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

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 reprezentatul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0800 81 460

България
Тел: 00800 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

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

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

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

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentului biologic, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie înregistrate clar.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă (flacoane multidoză cu capac 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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.

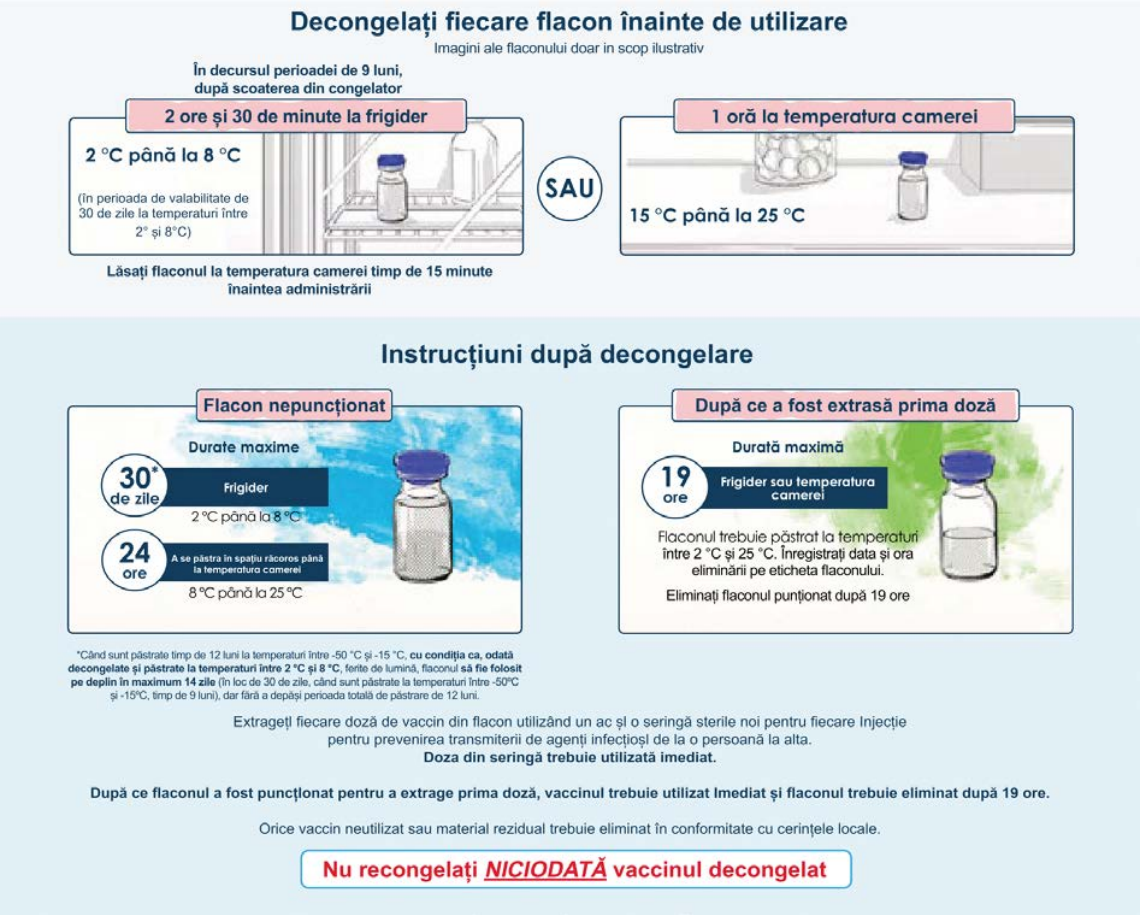
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat sau conține alte particule.

Flacoanele sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC.

Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase cinci (5) sau zece (10) doze (de 0,5 ml fiecare), în funcție de dimensiunea flaconului.

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

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



<u>Flacoane monodoză (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă)</u>

Vaccinul este gata de utilizare după decongelare.

A nu se agita sau dilua. Rotiți lent flaconul, după decongelare și înainte de fiecare extragere. Decongelați fiecare 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 2).

Tabelul 2. Instrucțiuni de decongelare pentru flacoanele monodoză 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)**
Flacon individual	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, 45 minute	Între 15°C și 25°C	45 minute

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

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 3).

Tabelul 3. 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 seringa preumplute este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 micrograme/25 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută. Dacă numele produsului este Spikevax 50 micrograme dispersie injectabilă în seringă preumplută, 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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.
- Spikevax este o dispersie albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat 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).
- Scoateți capacul de pe seringa preumplută, răsucindu-l în sens antiorar.
- Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă.
- Deschideți acul 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 program

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.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul și supravegherea medicale 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

Spikevax trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. Nu administrați acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

Flacoane multidoză

Seringi preumplute

Utilizați un ac steril de dimensiunea adecvată pentru injecția intramusculară. Scoateți capacul de pe seringa preumplută, răsucindu-l în sens antiorar. Atașați acul răsucind în sens orar, până când acul se potrivește bine pe seringă. Deschideți acul când sunteți gata pentru administrare. Administrați întreaga doză intramuscular. Aruncați seringa după utilizare. Exclusiv de unică folosință.

Prospect: Informații pentru utilizator

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
(50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă
Vaccin de tip ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)
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 persoanelor cu vârsta de peste 12 ani. Substanța activă din Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este ARNm care codifică proteina de suprafață a SARS-CoV-2. ARNm este integrat în nanoparticulele lipidice SM-102.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 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.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 prin determinarea organismului 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, regăsită 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. Substanța activă a Spikevax este ARNm care codifică proteina de suprafață a SARS-CoV-2, integrat în nanoparticule lipidice.

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 orice 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 slăbit sau compromis
- Ați avut un episod de leșin în urma unei injecții administrate în trecut
- Aveți o tulburare 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 oricare altă boală gravă
- Aveți anxietate legată de administrarea de injecții

După vaccinarea cu Spikevax (original) 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, fiind observate mai frecvent după a doua doză, comparativ cu prima doză, și mai frecvent la persoanele de sex masculin mai tinere.

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 12 ani.

Spikevax împreună cu alte medicamente bivalent Original/Omicron BA.4-5
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.

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 Spivevax 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 vaccinuri se limitează la secvența proteinei Spike 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 Spivevax 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

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este de 0,5 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 o reacție alergică.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este indicat doar persoanelor cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de vaccinare primară împotriva COVID-19.

Pentru schema de vaccinare primară la persoanele cu vârsta peste 12 ani, 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 și 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 axilei
- 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
- erupție, înroșire 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 poate să apară la pacienții 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 tip non - grave și temporare)

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 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 1. Compoziția în funcție de tipul de recipient

Concentrație	Recipient	Doză (doze)	Compoziție
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă	Flacon multidoză de 2,5 ml	5 doze a câte 0,5 ml fiecare	O doză (0,5 ml) conține elasomeran 25 micrograme și davesomeran 25 micrograme, un vaccin ARNm COVID-19 (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).

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.4-5). 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-hidroxietil)[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoat), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 și conținutul ambalajului

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon multidoză din sticlă de 2,5 ml, prevăzut cu dop de cauciuc și capac detașabil de plastic albastru, cu sigiliu din aluminiu.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentatul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0800 81 460

България
Тел: 00800 115 4477

Česká republika
Tel: 800 050 719

Danmark
Tlf: 80 81 06 53

Deutschland
Tel: 0800 100 9632

Eesti

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

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

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

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentului biologic, numele și numărul lotului produsului administrat trebuie înregistrate clar.

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 materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare.

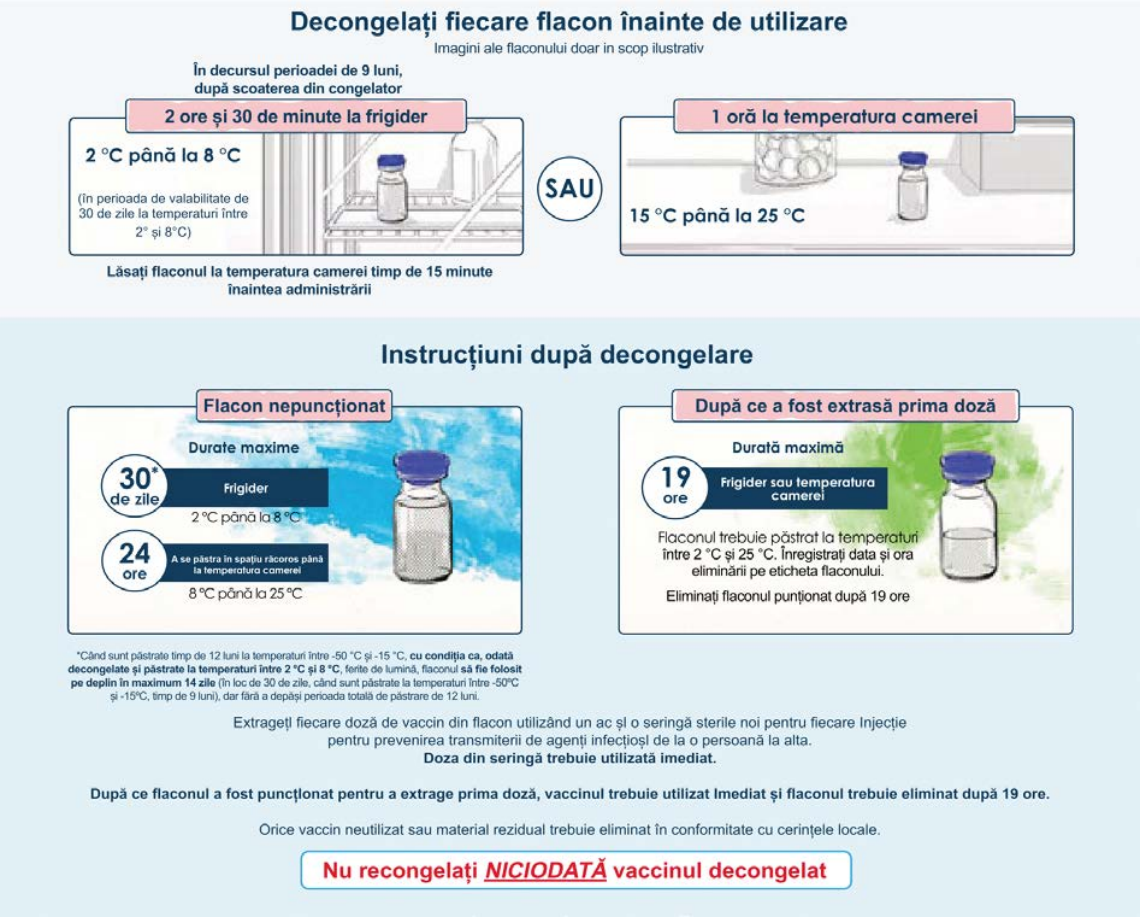
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este o dispersie de culoare albă până la aproape albă. Poate conține particule albe sau translucide legate de medicament. A nu se administra dacă vaccinul este decolorat sau conține alte particule.

Flacoanele sunt păstrate congelate la temperaturi cuprinse între -50 ºC și -15 ºC.

Din fiecare flacon multidoză pot fi extrase cinci (5) doze (de 0,5 ml fiecare).

Verificați dacă flaconul are un capac detașabil albastru și dacă denumirea vaccinului este Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 micrograme/50 micrograme)/ml dispersie injectabilă. În cazul în care flaconul are un capac detașabil albastru, iar denumirea vaccinului este Spikevax 0,1 mg/ml dispersie injectabilă sau Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru formula respectivă.

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



Administrarea dozei și program

Doza de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 este de 0,5 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 medicale adecvate 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

Spikevax trebuie administrat pe cale intramusculară. Locul recomandat pentru administrare este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului. Nu administrați acest vaccin pe cale intravasculară, subcutanată sau intradermică.

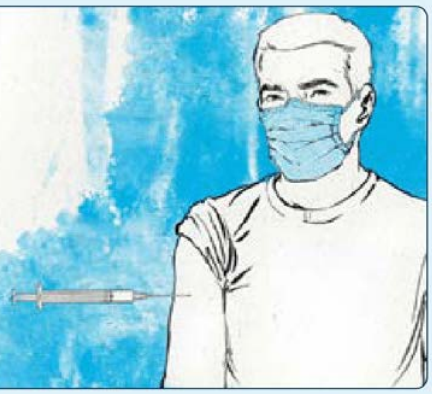
Administrare

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 pân A la aproape albă atât In flacon, cât și In seringâ

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.