

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie  
 Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie  
 Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
 COVID-19-mRNA-vaccin

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling naar sterkte en type verpakking

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon met meerdere doses (rode flip- offdop)	Maximaal 10 doses van 0,5 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 100 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
		Maximaal 20 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,25 ml) bevat 50 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	5 doses van 0,5 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
		Maximaal 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).

Elasomeraan is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro* transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Spikevax is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 maanden en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2.

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Raadpleeg tabel 2 voor de doseringen voor de verschillende sterktes van Spikevax en de verschillende typen vaccinatie.

**Tabel 2. Dosering van Spikevax voor primaire reeks, een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen en booster doses**

Sterkte	Type vaccinatie	Leeftijd(en)	Dosis	Aanbevelingen
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Primaire reeks	Personen van 12 jaar en ouder	2 (twee) doses (van 0,5 ml, met 100 microgram mRNA)	Het wordt aanbevolen de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 4.4 en 5.1).
		Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	2 (twee) doses (van 0,25 ml, met 50 microgram mRNA, de helft van een dosis uit de primaire reeks voor personen van 12 jaar en ouder)	
	Derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen	Personen van 12 jaar en ouder	1 (één) dosis van 0,5 ml, met 100 microgram mRNA	Een derde dosis kan ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend (zie rubriek 4.8 en 5.1).
		Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	1 (één) dosis van 0,25 ml, met 50 microgram mRNA	

Sterkte	Type vaccinatie	Leeftijd(en)	Dosis	Aanbevelingen
	Boosterdosis	Personen van 12 jaar en ouder	1 (één) dosis van 0,25 ml, met 50 microgram mRNA	Spikevax kan ten minste 3 maanden na voltooiing van de primaire reeks als booster worden gebruikt bij personen van 12 jaar en ouder die een primaire reeks met Spikevax of een primaire reeks met een ander mRNA-vaccin of adenovirusvectorvaccin hebben gekregen (zie rubriek 5.1).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie en Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit*</b>	Primaire reeks†	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	2 (twee) doses (van 0,5 ml, met 50 microgram mRNA)	Het wordt aanbevolen de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 4.4 en 5.1).
		Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar	2 (twee) doses (van 0,25 ml, met 25 microgram mRNA, wat de helft is van de primaire dosis voor kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar)*	
	Derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen‡	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	1 (één) dosis van 0,5 ml, met 50 microgram mRNA	Een derde dosis kan ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend (zie rubriek 4.8 en 5.1).
		Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar	1 (één) dosis van 0,25 ml, met 25 microgram mRNA*	
	Boosterdosis	Personen van 12 jaar en ouder	1 (één) dosis van 0,5 ml, met 50 microgram mRNA	Spikevax kan ten minste 3 maanden na voltooiing van de primaire reeks als booster worden gebruikt bij personen van 6 jaar en ouder die een primaire reeks met Spikevax of een primaire reeks met een ander mRNA-vaccin of adenovirusvectorvaccin hebben
	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	1 (één) dosis van 0,25 ml, met 25 microgram mRNA*		

Sterkte	Type vaccinatie	Leeftijd(en)	Dosis	Aanbevelingen
				gekregen (zie rubriek 5.1).

\*De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

†Voor de primaire reeks voor personen van 12 jaar en ouder dient de flacon met een sterkte van 0,2 mg/ml te worden gebruikt.

‡Voor de derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder dient de flacon met een sterkte van 0,2 mg/ml te worden gebruikt.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Ouderen*

Bij oudere personen  $\geq 65$  jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

#### Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur of bij baby's en jonge kinderen het anterolaterale deel van het bovenbeen.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van het vaccin mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na de eerste dosis van Spikevax.

#### Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

#### Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

#### Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

#### Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

#### Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

#### Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

## Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Mogelijk is men pas volledig beschermd 14 dagen na de tweede dosis. Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

## Hulpstoffen met bekend effect

### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Hooggedoseerd quadrivalent griepvaccin mag gelijktijdig met Spikevax worden toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax blijkt geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Spikevax kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan Spikevax verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Spikevax kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Spikevax heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Volwassenen*

De veiligheid van Spikevax werd geëvalueerd in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectieplaatspijn (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

#### *Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax bij adolescenten werden verzameld in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van Spikevax (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectieplaatspijn (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserythem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarin 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

#### *Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax bij kinderen werden verzameld in een lopend, tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 omvatte een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisbepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectieplaatspijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserythem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een booster dosis, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.



### *Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosis Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 jaar tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosis Spikevax (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosis: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectiepijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserytheem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosis, waren: injectiepijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserytheem (17,9%), zwelling van injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosis, waren: injectiepijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserytheem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

### Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in meerdere placebogecontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen  $\geq$  18 jaar
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar
- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeer vaak ( $\geq$ 1/10)

Vaak ( $\geq$ 1/100,  $<$ 1/10)

Soms ( $\geq$ 1/1.000,  $<$ 1/100)

Zelden ( $\geq$ 1/10.000,  $<$ 1/1.000)

Zeer zelden ( $<$ 1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 3).

**Tabel 3: Bijwerkingen van Spikevax uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder**

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust†

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeer vaak	Prikkelbaarheid/huilen†
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoofdpijn Slaperigheid†
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Myocarditis
		Pericarditis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Nausea/braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn§
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Rash
	Soms	Urticaria¶
	Niet bekend	Erythema multiforme Mechanische urticaria Chronische urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Niet bekend	Zware menstruele bloeding#
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserytheem
	Vaak	Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♣
	Soms	Injectieplaatspruritus
	Zelden	Aangezichtszwelling♥
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

\* Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

† Waargenomen bij de pediatrie populatie (6 maanden tot en met 5 jaar)

‡ Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§ Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax-groep en 0% in de placebogroep.

¶ Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

# De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♣ De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥ Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

#### *Volwassenen (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

#### *Spikevax (origineel) bij ontvangers van solide-orgaantransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-orgaantransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die ten tijde van uitvoering van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdosis (een vierde dosis voor mRNA-vaccins en een derde dosis voor niet-mRNA-vaccins).

De reactogeniciteit was consistent met het bekende profiel van Spikevax (origineel). Er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Myocarditis*

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Spikevax geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

## **4.9 Overdosering**

Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

### Werkingsmechanisme

Spikevax (elasomeran) bevat in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

### Klinische werkzaamheid

#### *Klinische werkzaamheid bij volwassenen*

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromitteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van Spikevax. Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax.

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2<sup>e</sup> dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevallen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 4 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

**Tabel 4: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19<sup>#</sup> ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis – PPS**

Leeftijdsgroep (jaar)	Spikevax			Placebo			% werkzaamheid van vaccin (95%-BI)*
	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	
Algemeen (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 tot <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 tot <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% (NG; 100)

# COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen starten vanaf 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis.

\* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde ‘Cox proportional hazards’-model

\*\* BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO<sub>2</sub>) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspunteschattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

#### *Immunogeniciteit bij volwassenen – na booster dosis (0,25 ml, 50 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werd aangetoond dat een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram) leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de booster dosis. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de booster dosis.

### *Immunogeniciteit van een booster dosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen*

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax werden onderzocht in een door de onderzoeker opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór en op dag 15 en dag 29 na toediening van de booster dosis. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

### *Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk*

COV-BOOST is een door de onderzoeker opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster dosis tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De booster dosis die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de booster dosis.

### *Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij volwassenen vóór en na de booster*

Uit resultaten van de pseudovirus-neutralisatie-assay (PsVNA) voor de B.1.617.2-variant (deltavariant) vóór de booster en op dag 29 erna bleek dat toediening van een booster dosis van Spikevax (0,25 ml, 50 microgram) bij volwassenen een 17-voudige toename van neutraliserende antilichamen tegen de deltavariant opwekte in vergelijking met het niveau vóór de booster (GMFR = 17,28; 95%-BI: 14,38; 20,77; n=295).

### *Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Het onderzoek onder adolescenten is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

*Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax*

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

*Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na boosterdosering met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was het vaststellen van de werkzaamheid van de boosterdosering bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons na de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van de 50 microgram Spikevax-boosterdosering wordt bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosering (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosering. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een boosterdosering ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden  $\geq 18$  tot  $\leq 25$  jaar) die eerder een primaire vaccinatieroom van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosering.

De GMR van de GMC van de boosterdosering bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (d.w.z. ondergrens van het 95%-BI > 0,667 [1/1,5]; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterdosering dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op dag 29 na de boosterdosering was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op dag 29 na de boosterdosering was de GMC ongeveer 18-voudig toegenomen, in vergelijking met de GMC voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de boosterdosering bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

*Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Het onderzoek onder kinderen is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van

Spikevax bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.011 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na booster dosis met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was het vaststellen van de werkzaamheid van de booster dosis bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons na de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van een booster dosis met Spikevax 25 microgram wordt bevestigd indien de immuunrespons na de booster dosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele booster dosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een booster dosis hadden ontvangen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax hadden ontvangen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de eerste dosis in de primaire reeks en voorafgaand aan de booster dosis.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op dag 29 na de booster dosis 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen werd onderzocht bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en vergeleken met die bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar). Op dag 29 was de GMR voor de booster dosis



in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI  $> 0,667$ ); het verschil in seroresponspercentage was 0,7% (95%-BI: -3,5; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de booster dosis van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de booster dosis is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

#### *Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Serummonsters van de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit (n=134) uit het lopende onderzoek bij kinderen, die verkregen waren bij baseline en op dag 57, werden getest in een PsVNA op basis van de B.1.617.2-variant (deltavariant). Bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar bedroeg de GMFR van baseline tot dag 57 81,77 (95%-BI: 70,38; 95,00) voor de deltavariant (gemeten door PsVNA). Bovendien bereikte 99,3% van de kinderen de definitie van serorespons.

#### *Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 jaar tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de dominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de 'COVID-19 P301 casusdefinitie' (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881; 1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor GMR  $\geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor GMR  $\geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 5 en 6).

**Tabel 5. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		6 maanden t/m 23 maanden n=230	18 jaar t/m 25 jaar n=291	6 maanden t/m 23 maanden / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd- stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet- inferioriteits- doelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralisatie- assay <sup>c</sup>	28 dage n na dosis 2	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Vershil in serorespons- percentage % (95%- BI) <sup>e</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting  $> 0,8$ , en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan  $-10\%$ , met een doeltreffendheidspuntschatting  $> -5\%$ .

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de

baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

**Tabel 6. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		2 jaar t/m 5 jaar n=264	18 jaar t/m 25 jaar n=291	2 jaar t/m 5 jaar/ 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd- stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet- inferioriteits- doelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 Neutralisatie- assay <sup>c</sup>	28 dag en na dosis 2	1.410,0 (1.273,8; 1.560,8)	1.390,8 (1.262,5; 1.532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		<b>Serorespons % (95%-BI)<sup>d</sup></b>	<b>Serorespons % (95%-BI)<sup>d</sup></b>	<b>Vershil in serorespo nspercent age % (95%-BI)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

#### *Immunogeniciteit bij ontvangers van solide-organtransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die gedurende het uitvoeren van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdosering.

De immunogeniciteit in het onderzoek werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen pseudovirus die expressie gaven aan de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G), 1 maand na dosis 2, dosis 3, de boosterdosering en maximaal 12 maanden na de laatste dosis in deel A en maximaal 6 maanden na de boosterdosering in deel B.

Drie doses Spikevax (origineel) induceerden verbeterde neutraliserende-antilichaamtiteren vergeleken met die vóór dosis 1 en na dosis 2. Van de SOT-deelnemers die drie doses hadden gekregen, behaalde een hoger percentage een serologische respons vergeleken met deelnemers die twee doses hadden gekregen. De spiegels van de neutraliserende antilichamen die werden waargenomen bij deelnemers met een SOT van de lever die drie doses hadden gekregen, waren vergelijkbaar met de responsen na dosis 2 die werden waargenomen bij de immunocompetente, volwassen deelnemers die bij baseline negatief waren voor SARS-CoV-2. De neutraliserende-antilichaamresponsen bleven numeriek lager na dosis 3 bij deelnemers met een SOT van de nier(en) vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever. De neutralisatiespiegels die één maand na dosis 3 werden waargenomen, hielden gedurende zes maanden aan met antilichaamspiegels die 26-voudig hoger bleven en een serologisch responspercentage van 67% vergeleken met baseline.

Een vierde (booster-)dosis Spikevax (origineel) verbeterde de neutraliserende-antilichaamrespons bij SOT-deelnemers vergeleken met na dosis 3, ongeacht de eerder ontvangen vaccins [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 of een mRNA-bevattende combinatie]; deelnemers met een SOT van de nier(en) hadden echter numeriek lagere neutraliserende-antilichaamresponsen vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever.

### Ouderen

Spikevax werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax was consistent tussen ouderen ( $\geq 65$  jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax in alle subgroepen van pediatriese patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

### Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

## Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

## Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino) octanoaat)  
Cholesterol  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)  
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)  
Trometamol  
Trometamolhydrochloride  
Azijnzuur  
Natriumacetaattrihydraat  
Sucrose  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie en Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Aangeprikte injectieflacon met meerdere doses (Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie en Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruiksperiode van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de voorgevulde spuiten in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie en Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses, na eerste opening, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooidde injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooidde flacons in vloeibare toestand tot 12 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooidde voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooidde voorgevulde spuit in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuit niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Injectieflacons met meerdere doses

#### *Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie*

5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en rode flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke flacon bevat 5 ml.

#### *Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie*

2,5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en een blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke flacon bevat 2,5 ml.

### Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met zuigerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuit zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuit in elke blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Injectieflacons en voorgevulde spuit bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De injectieflacon en voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### Injectieflacon met meerdere doses

Enmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

#### *Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie*

Uit elke injectieflacon (rode flip-offdop) kunnen maximaal tien (10) doses (van 0,5 ml) of maximaal twintig (20) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken. De flacon niet vaker dan 20 keer aanprikken.

Elke injectieflacon is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat maximaal 10 doses van 0,5 ml of maximaal 20 doses van 0,25 ml toegediend kunnen worden.

Controleer of de flacon over een rode flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax 0,2 mg/ml is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 7). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 7. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

**Instructies na ontdooien**

**Onaangeprikte injectieflacon**

**Maximuntijden**

- 30 dagen** Koelkast binnen 9 maanden houdbaarheid 2 °C tot 8 °C
- 24 uur** Koele (of gekoelde) opslag 8 ° tot 25 °C

OF

- 14 dagen** Koelkast binnen 12 maanden houdbaarheid 2 °C tot 8 °C
- 24 uur** Koele (of gekoelde) opslag 8 ° tot 25 °C

**Na onttrekking van de eerste dosis**

**Maximale tijd**

**19 uur** Koelkast of kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

**Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.**

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOI het ontdoode vaccin opnieuw invriezen**

*Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie*

Uit elke injectieflacon (blauwe flip-offdop) kunnen vijf (5) doses (van 0,5 ml) of maximaal tien (10) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.



Elke injectieflacon is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 doses van 0,5 ml of maximaal tien (10) doses van 0,25 ml toegediend kunnen worden.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 8). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 8. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

### Instructies na ontdooien

#### Onaangeprikte injectieflacon

**30**  
dagen

**Maximumlijden**  
 Koelkast  
 binnen 9 maanden  
 houdbaarheid  
 2 ° tot 8 °C

**24**  
uur

**Koele (of gekoelde) opslag**  
 8 ° tot 25 °C

**OF**

**14**  
dagen

**Koelkast**  
 binnen 12 maanden  
 houdbaarheid  
 2 °C tot 8 °C

**24**  
uur

**Koele (of gekoelde) opslag**  
 8 ° tot 25 °C

#### Na onttrekking van de eerste dosis

**19**  
uur

**Maximale tijd**  
 Koelkast of  
 kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de ongeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

**NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

## Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend. De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Spikevax wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (50 microgram) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Ontdooi vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje zelf (tabel 9). Als u de spuit in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur.

**Tabel 9. Ontdooi-instructies voor voorgevulde spuiten en doosjes voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooi-tijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax 50 microgram is. Indien de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

### *Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021  
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
 Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie  
 Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
 COVID-19-mRNA-vaccin

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram) /ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
	Injectieflacon van 5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	10 doses van 0,5 ml of 20 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeraan en 12,5 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 0,5 ml met enkele dosis (blauwe flip-offdop)	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).

Elasomeraan is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

Imelasomeraan is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron BA.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 jaar en ouder, die eerder ten minste een primaire vaccinatieluur tegen COVID-19 hebben gekregen, voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

###### *12 jaar en ouder*

De dosis van 0,5 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt intramusculair toegediend.

###### *6 jaar tot en met 11 jaar*

De dosis van 0,25 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt intramusculair toegediend.

Er moet een interval van ten minste 3 maanden zijn tussen de toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en de meest recente eerdere dosis van een COVID-19-vaccin.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is alleen geïndiceerd voor mensen die eerder ten minste een primaire vaccinatieluur tegen COVID-19 hebben gekregen.

Raadpleeg voor bijzonderheden betreffende de primaire vaccinatieluur voor de leeftijd van 6 jaar en ouder de samenvatting van de productkenmerken voor Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie.

###### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

###### *Ouderen*

Bij oudere personen  $\geq 65$  jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

##### Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax (origineel) hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis van Spikevax (origineel).

#### Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

#### Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

### Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

### Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

### Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax (origineel). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

### Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

### Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

### Hulpstoffen met bekend effect

#### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 met andere vaccins is niet bestudeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale

ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat de producten alleen verschillen wat betreft de spike-eiwitsequentie, en ze geen klinisch belangrijke verschillen in reactogeniciteit vertonen, kan Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met Spikevax (origineel) wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Volwassenen*

De veiligheid van Spikevax (origineel) werd geëvalueerd in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectieplaatspijn (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

#### *Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij adolescenten werden verzameld in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van



Spikevax (origineel) (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectieplaatspijn (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserytheem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarbij 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

#### *Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij kinderen werden verzameld in een lopend, tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 omvatte een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisbepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectieplaatspijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserytheem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een booster dosis, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een booster dosis Spikevax (origineel) kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

#### *Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosis Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 jaar tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosis Spikevax (origineel) (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosis: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectieplaatspijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserytheem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserytheem (17,9%), zwelling van

injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserytheem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

#### Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in meerdere placebogecontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen  $\geq$  18 jaar
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar
- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeerv vaak ( $\geq$ 1/10)

Vaak ( $\geq$ 1/100,  $<$ 1/10)

Soms ( $\geq$ 1/1.000,  $<$ 1/100)

Zelden ( $\geq$ 1/10.000,  $<$ 1/1.000)

Zeerv zelden ( $<$ 1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 2).

**Tabel 2: Bijwerkingen van Spikevax (origineel) uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder**

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Lymfadenopathie*
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeerv vaak	Verminderde eetlust†
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeerv vaak	Prikkelbaarheid/huilen†
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Hoofdpijn Slaperigheid†
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeerv zelden	Myocarditis
		Pericarditis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Nausea/braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn§
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Rash
	Soms	Urticaria¶
	Niet bekend	Erythema multiforme Mechanische urticaria Chronische urticaria

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Zware menstruele bloeding#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserytheem
	Vaak	Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♣
	Soms	Injectieplaatspruritus
	Zelden	Aangezichtszwelling♥
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

\*Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

† Waargenomen bij de pediatrie populatie (6 maanden tot en met 5 jaar)

‡ Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax (origineel) en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§ Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax (origineel)-groep en 0% in de placebogroep.

¶ Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

# De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♣ De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥ Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax (origineel) hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

#### *Volwassenen (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebocontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax (origineel) in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

#### *Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosering werd toegediend. De frequentie van bijwerkingen na immunisatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 was ook vergelijkbaar of lager ten opzichte van die van de eerste boosterdosering Spikevax (origineel) (50 microgram) en ten opzichte van de tweede dosering van Spikevax (origineel) in de primaire reeks (100 microgram). Het veiligheidsprofiel van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (mediane follow-up-periode 113 dagen) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Spikevax (origineel) (mediane follow-up-periode 127 dagen).

#### *Spikevax (origineel) bij ontvangers van solide-organtransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosering van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosering was die ten tijde van uitvoering van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosering Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosering een boosterdosering (een vierde dosering voor mRNA-vaccins en een derde dosering voor niet-mRNA-vaccins).

De reactogeniciteit was consistent met het bekende profiel van Spikevax (origineel). Er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Myocarditis*

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax (origineel) is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosering Spikevax (origineel) geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosering ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosering 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

## **4.9 Overdosering**

Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

## Werkingsmechanisme

Spikevax (elasomeraan) en Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (elasomeraan/imelasomeraan) bevatten beide in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

## Klinische werkzaamheid

### *Immunogeniciteit bij volwassenen – na een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een booster dosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel G beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wanneer het als tweede booster dosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks en ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving een booster dosis Spikevax origineel (50 microgram) hebben ontvangen. In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax (origineel) (50 microgram) als tweede booster dosis. De groep in deel F fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek voor deel G in de vergelijking tussen de twee boostervaccins, Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel), bij toediening als tweede booster dosis.

In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de originele geschatte geometrisch gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) van neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 en de bijbehorende 95%-BI 28 dagen na de booster doses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel) respectievelijk 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) en 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Deze GMT's geven de verhouding weer tussen de respons van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 versus Spikevax (origineel) op de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G) en de GMR (97,5%-BI) was 1,22 (1,08; 1,37). Aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het 97,5%-BI  $\geq 0,67$ ) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen tegen omicron, BA.1 op dag 29 waren respectievelijk 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) en 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) in de groepen met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1- en Spikevax (origineel)-booster en de GMR (97,5%-BI) was 1,75 (1,49; 2,04). Aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI  $> 1$ ) werd voldaan.

### *Persistentie van antilichamen na Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 boostervaccin tegen COVID-19 na drie maanden*

Deelnemers aan onderzoek P205 deel G kregen vervolgens 50 microgram Spikevax (origineel) (n=376) of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (n=437) als tweede booster dosis toegediend. Bij

deelnemers zonder incidentie van SARS-CoV-2 voorafgaand aan de booster resulteerde Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 in titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron-BA.1 (waargenomen GMT) die significant hoger waren (964,4 [834,4; 1.114,7]) dan die bij Spikevax (origineel) (624,2 [533,1; 730,9]) en die vergelijkbaar waren met de boosters tegen de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 na drie maanden.

#### *Klinische werkzaamheid bij volwassenen*

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromitteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van Spikevax (origineel). Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax (origineel).

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (origineel) (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2<sup>e</sup> dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevallen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 3 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

**Tabel 3: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19<sup>#</sup> ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis – PPS**

Leeftijdsgroep (jaar)	Spikevax (origineel)			Placebo			% werkzaamheid van vaccin (95%-BI)*
	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	
Algemeen (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 tot <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 tot <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% (NG; 100)

<sup>#</sup> COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen starten vanaf 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis.

\* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

\*\* BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO<sub>2</sub>) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax (origineel) voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspunteschattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

#### *Immunogeniciteit bij volwassenen – na booster dosis (0,25 ml, 50 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin (origineel) in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (geometric mean fold rise, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de booster dosis. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de booster dosis.

### *Immunogeniciteit van een booster dosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen*

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax (origineel) werden onderzocht in een door onderzoekers opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax (origineel) bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór toediening en op dag 15 en dag 29 na de booster dosis. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

### *Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk*

COV-BOOST is een door onderzoekers opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster dosis tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax (origineel) verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De booster dosis die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de booster dosis.

### *Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij volwassenen vóór en na de booster*

Uit resultaten van de pseudovirus-neutralisatie-assay (PsVNA) tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) vóór de booster en op dag 29 erna bleek dat toediening van een booster dosis van Spikevax (origineel) (0,25 ml, 50 microgram) bij volwassenen een 17-voudige toename van neutraliserende antilichamen tegen de deltavariant opwekte in vergelijking met het niveau vóór de booster (GMFR = 17,28; 95%-BI: 14,38; 20,77; n=295).

### *Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Het onderzoek onder adolescenten is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (origineel) (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.



*Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax*

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

*Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na boosterdosering met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosering vast te stellen bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van een boosterdosering met Spikevax 50 microgram wordt bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosering (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosering. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een boosterdosering ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden  $\geq 18$  tot  $\leq 25$  jaar) die eerder een primaire vaccinatierreeks van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosering.

De GMR van de GMC van de boosterdosering bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667 (1/1,5); doeltreffendheidspunteschatting  $\geq 0,8$ ); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterdosering dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op boosterdosering dag 29 was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op boosterdosering dag 29 was de GMC ongeveer 18-voudig toegenomen, in vergelijking met de GMC voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de boosterdosering bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

*Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Het onderzoek onder kinderen is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada

(NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.011 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (origineel) (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na Spikevax (origineel) booster dosis*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de booster dosis vast te stellen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van 25 microgram Spikevax-boosterdosis wordt bevestigd indien de immuunrespons na de booster dosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele booster dosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een booster dosis ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax ontvingen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de booster dosis.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op booster dosis dag 29 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en de vergelijking met die in jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) werd onderzocht. Op dag 29 was de GMR voor de booster dosis in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57, 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de

niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI  $> 0,667$ ); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 % (95%-BI: -3,5;2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de booster-dosis van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de booster-dosis is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

#### *Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Serummonsters van de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit (n=134) uit het lopende onderzoek bij kinderen die verkregen waren bij baseline en op dag 57 werden getest in een PsVNA op basis van de B.1.617.2-variant (deltavariant). Bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar bedroeg de GMFR van baseline tot dag 57 81,77 (95%-BI: 70,38; 95,00) voor de deltavariant (gemeten door PsVNA). Bovendien bereikte 99,3% van de kinderen de definitie van serorespons.

#### *Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de dominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de 'COVID-19 P301 casusdefinitie' (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881;1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor  $GMR \geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor

immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor GMR  $\geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 4 en 5).

**Tabel 4. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		6 maanden t/m 23 maanden n=230	18 jaar t/m 25 jaar n=291	6 maanden t/m 23 maanden/ 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet-inferioriteitsdoelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralisatie-assay <sup>c</sup>	28 dagen na dosis 2	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Vershil in seroresponspercentage % (95%-BI) <sup>e</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting  $> 0,8$ , en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting  $> -5\%$ .

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

**Tabel 5. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		2 jaar t/m 5 jaar n=264	18 jaar t/m 25 jaar n=291	2 jaar t/m 5 jaar/ 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd- stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet- inferioriteits- doelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 Neutralisatie- assay <sup>c</sup>	28 dag en na dosis 2	1.410,0 (1.273,8; 1.560,8)	1.390,8 (1.262,5; 1.532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		<b>Serorespons % (95%-BI)<sup>d</sup></b>	<b>Serorespons % (95%-BI)<sup>d</sup></b>	<b>Vershil in serorespo nspercent age % (95%-BI)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

#### *Immunogeniciteit bij ontvangers van solide-organtransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die gedurende het uitvoeren van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdosering.

De immunogeniciteit in het onderzoek werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen pseudovirus die expressie gaven aan de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G), 1 maand na dosis 2, dosis 3, de boosterdosering en maximaal 12 maanden na de laatste dosis in deel A en maximaal 6 maanden na de boosterdosering in deel B.

Drie doses Spikevax (origineel) induceerden verbeterde neutraliserende-antilichaamtiteren vergeleken met die vóór dosis 1 en na dosis 2. Van de SOT-deelnemers die drie doses hadden gekregen, behaalde een hoger percentage een serologische respons vergeleken met deelnemers die twee doses hadden gekregen. De spiegels van de neutraliserende antilichamen die werden waargenomen bij deelnemers met een SOT van de lever die drie doses hadden gekregen, waren vergelijkbaar met de responsen na dosis 2 die werden waargenomen bij de immunocompetente, volwassen deelnemers die bij baseline negatief waren voor SARS-CoV-2. De neutraliserende-antilichaamresponsen bleven numeriek lager na dosis 3 bij deelnemers met een SOT van de nier(en) vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever. De neutralisatiespiegels die één maand na dosis 3 werden waargenomen, hielden gedurende zes maanden aan met antilichaamspiegels die 26-voudig hoger bleven en een serologisch responspercentage van 67% vergeleken met baseline.

Een vierde (booster-)dosis Spikevax (origineel) verbeterde de neutraliserende-antilichaamrespons bij SOT-deelnemers vergeleken met na dosis 3, ongeacht de eerder ontvangen vaccins [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 of een mRNA-bevattende combinatie]; deelnemers met een SOT van de nier(en) hadden echter numeriek lagere neutraliserende-antilichaamresponsen vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever.

#### Ouderen

Spikevax (origineel) werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax (origineel) was consistent tussen ouderen ( $\geq 65$  jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax (origineel) in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

#### Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

## Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

## Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax (origineel) intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax (origineel)-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino) octanoaat)  
Cholesterol  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)  
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)  
Trometamol  
Trometamolhydrochloride  
Azijnzuur  
Natriumacetaattrihydraat  
Sucrose  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Aangeprikte injectieflacons met meerdere doses (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruiksperiode van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

Ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de injectieflacons voor eenmalig gebruik in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik tot 12 uur worden vervoerd bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de injectieflacon voor eenmalig gebruik eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Flacons voor eenmalig gebruik kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen voorgevulde spuiten na verwijdering uit de vriezer in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.



## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses).

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses na eerste opening, zie rubriek 6.3.

#### *Vervoer van ontdooide injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons in vloeibare toestand tot 12 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik).

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon voor eenmalig gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

#### *Vervoer van ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

#### *Vervoer van ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuiten niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

2,5 ml of 5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte:

10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

0,5 ml dispersie in een injectieflacon voor eenmalig gebruik (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons voor eenmalig gebruik. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met zuigerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten in elke blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten. Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Injectieflacons en voorgevulde spuiten bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken. De flacon niet vaker dan 20 keer aanprikken.

Elke injectieflacon met meerdere doses is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 of 10 doses van 0,5 ml, of 10 of 20 doses van 0,25 ml kunnen worden opgetrokken, afhankelijk van de grootte van de flacon.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 6). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

Tabel 6. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C -8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C -25 °C	1 uur

**Instructies na ontdooien**

**Onaangeprikte injectieflacon**

**Maximumtijden**

30  
dagen

Koelkast  
binnen 9 maanden  
houdbaarheid  
2° tot 8 °C

24  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8° tot 25°C


OF

14  
dagen

Koelkast  
binnen 12 maanden  
houdbaarheid  
2 °C tot 8 °C

24  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8° tot 25°C



**Na onttrekking van de eerste dosis**


**Maximale tijd**

19  
uur

Koelkast of  
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.



Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

**Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.**

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

***NOOIT* het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (injectieflacons voor eenmalig gebruik)

Enmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Als de flacon een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Laat elke injectieflacon voor eenmalig gebruik voor gebruik ontdooien volgens onderstaande instructies. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik of doos met 10 injectieflacons mag worden ontdooid in de koelkast of bij kamertemperatuur (tabel 7).

**Tabel 7. Ontdooi-instructies voor injectieflacons voor eenmalig gebruik of doosje met 10 injectieflacons, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooitijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon voor eenmalig gebruik	2 °C tot 8 °C	45 minuten	15 °C tot 25 °C	15 minuten
Doosje	2 °C tot 8 °C	1 uur en 45 minuten	15 °C tot 25 °C	45 minuten

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet elke injectieflacon vóór toediening gedurende ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard.

### Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiers van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

### *Injectieflacons met meerdere doses*

### Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

**Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:**

- te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit
- het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan een (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met een enkele dosis van 0,5 ml (25 microgram elasoneran en 25 microgram imelasoneran) mRNA voor eenmalig gebruik. Het vaccin moet worden ontdooid voordat het wordt toegediend.

Laat elke voorgevulde spuit ontdooien volgens de onderstaande instructies. De spuiten mogen ontdooien in de blisterverpakking (elke blister bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje, in de koelkast of bij kamertemperatuur (tabel 8). Als u de spuit in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur.

**Tabel 8. Ontdooi-instructies voor Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 voorgevulde spuiten en doosjes voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 - 8	55	15 - 25	45
Doosje	2 - 8	155	15 - 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Indien de productnaam Spikevax 50 microgram of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

*Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
 C/ Julián Camarillo n° 31  
 28037 Madrid  
 Spanje

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021  
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
 Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie  
 Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
 COVID-19-mRNA-vaccin

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleosidegemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).  Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeraan en 12,5 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleosidegemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik (blauwe flip-offdop)	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleosidegemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleosidegemodificeerd) (in

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
			lipidenanodeeltjes ingebed).

Elasomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

Davesomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron BA.4-5) coderen. De S-eiwitten van de omicron-variantlijnen BA.4 en BA.5 van SARS-CoV-2 zijn identiek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 maanden en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

**Tabel 2. Dosering van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe (zie rubriek 4.4 en 5.1).  Als een kind één eerdere dosis Spikevax heeft gekregen, dient één dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 dient ten minste 3 maanden na de meest



Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie		recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

**Tabel 3. Dosering van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 voor immuungecompromitteerde personen**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Ouderen*

Bij oudere personen  $\geq 65$  jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

#### Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax (origineel) hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis van Spikevax (origineel).

#### Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

#### Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

### Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

### Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

### Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax (origineel). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

### Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

### Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

### Hulpstoffen met bekend effect

#### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 met andere vaccins is niet bestudeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale

ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat de producten alleen verschillen wat betreft de spike-eiwitsequentie, en ze geen klinisch belangrijke verschillen in reactogeniciteit vertonen, kan Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met Spikevax (origineel) wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

#### *Volwassenen*

De veiligheid van Spikevax (origineel) werd geëvalueerd in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectieplaatspijn (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

#### *Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij adolescenten werden verzameld in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van

Spikevax (origineel) (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectieplaatspijn (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserytheem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarbij 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

#### *Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij kinderen werden verzameld in een lopend, tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 omvatte een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisbepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectieplaatspijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserytheem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een booster dosis, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

#### *Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosis Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosis Spikevax (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosis: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectieplaatspijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserytheem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserytheem (17,9%), zwelling van

injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserytheem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

#### Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in enkele placebogecontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen  $\geq$  18 jaar;
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar;
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar;
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar;
- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeerv vaak ( $\geq$ 1/10)

Vaak ( $\geq$ 1/100, <1/10)

Soms ( $\geq$ 1/1.000, <1/100)

Zelden ( $\geq$ 1/10.000, <1/1.000)

Zeerv zelden (<1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 4).

**Tabel 4: Bijwerkingen van Spikevax (origineel) uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder**

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Lymfadenopathie*
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeerv vaak	Verminderde eetlust†
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeerv vaak	Prikkelbaarheid/huilen†
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Hoofdpijn Slaperigheid†
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeerv zelden	Myocarditis
		Pericarditis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Zeerv vaak	Nausea/braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn§
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Rash
	Soms	Urticaria¶
	Niet bekend	Erythema multiforme Mechanische urticaria

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
		Chronische urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Zware menstruele bloeding#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserythem
	Vaak	Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♣
	Soms	Injectieplaatspruritus
	Zelden	Aangezichtszwelling♥
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

\*Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

† Waargenomen bij pediatrie patiënten (6 maanden tot en met 5 jaar).

‡ Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax (origineel) en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§ Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax (origineel)-groep en 0% in de placebogroep.

¶ Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

# De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♣ De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥ Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax (origineel) hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

#### *Volwassenen (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebocontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax (origineel) in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

#### *Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosering werd toegediend. De frequentie van bijwerkingen na immunisatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 was ook vergelijkbaar of lager ten opzichte van die van de eerste boosterdosering Spikevax (origineel) (50 microgram) en ten opzichte van de tweede dosering van Spikevax (origineel) in de primaire reeks (100 microgram). Het veiligheidsprofiel van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (mediane follow-up-periode 113 dagen) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Spikevax (origineel) (mediane follow-up-periode 127 dagen).

#### *Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (boosterdosering)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosering Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosering werd toegediend.

#### *Spikevax (origineel) bij ontvangers van solide-organtransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosering van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosering was die ten tijde van uitvoering van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosering Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosering een boosterdosering (een vierde dosering voor mRNA-vaccins en een derde dosering voor niet-mRNA-vaccins).

De reactogeniciteit was consistent met het bekende profiel van Spikevax (origineel). Er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Myocarditis*

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax (origineel) is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosering Spikevax (origineel) geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosering ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosering 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

## **4.9 Overdosering**



Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

#### Werkingsmechanisme

Spikevax (elasomeran) en Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) bevatten beide in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19. Het nucleoside-gemodificeerde mRNA in Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) is geformuleerd in lipidedeeltjes, waardoor afgifte van het nucleoside-gemodificeerde mRNA in gastcellen mogelijk is om het S-antigeen van SARS-CoV-2 tot expressie te brengen. Het vaccin wekt een immuunrespons op tegen het S-antigeen, hetgeen beschermt tegen COVID-19.

#### Klinische werkzaamheid

*Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een booster dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een booster dosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel H beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wanneer het als tweede booster dosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks ontvingen en een eerste booster dosis van Spikevax (origineel) (50 microgram). In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax origineel (50 microgram) als tweede booster dosis en de deel F-groep fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die wordt vergeleken met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5-groep. In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de geobserveerde geometrische gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) (95%-BI) pre-booster 87,9 (72,2; 107,1) en deze steeg tot 2.324,6 (1.921,2; 2.812,7) 28 dagen na de booster doses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. Op dag 29 was de GMR voor de booster dosis Spikevax origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram versus de booster dosis Spikevax (origineel) van 50 microgram 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI >1) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen (95%-BI) tegen omicron BA.4/BA.5, gecorrigeerd voor pre-booster titer en leeftijdsgroep, waren 2.747,3 (2.399,2; 3.145,9) en 436,7 (389,1; 490,0) 28 dagen na een boosterdosering met respectievelijk Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 en Spikevax (origineel), en de GMR (95%-BI) was 6,29 (5,27, 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het BI  $\geq 0,667$ ) werd voldaan.

*Immunogeniciteit bij volwassenen – na een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosering Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel G beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wanneer het als tweede boosterdosering wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks en ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving een boosterdosering Spikevax origineel (50 microgram) hebben ontvangen. In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax (origineel) (50 microgram) als tweede boosterdosering. De groep in deel G fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1-groep wordt vergeleken.

In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de originele geschatte geometrisch gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) van neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 en de bijbehorende 95%-BI 28 dagen na de boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel) respectievelijk 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) en 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Deze GMT's geven de verhouding weer tussen de respons van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 versus Spikevax (origineel) op de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G) en de GMR (97,5%-BI) was 1,22 (1,08; 1,37). Aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het 97,5%-BI  $\geq 0,67$ ) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen tegen omicron, BA.1 op dag 29 waren respectievelijk 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) en 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) in de groepen met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1- en Spikevax (origineel)-booster en de GMR (97,5%-BI) was 1,75 (1,49; 2,04). Aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI  $> 1$ ) werd voldaan.

*Persistentie van antilichamen na Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 boostervaccin tegen COVID-19 na drie maanden*

Deelnemers aan onderzoek P205 deel G kregen vervolgens 50 microgram Spikevax (origineel) (n=376) of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (n=437) als tweede boosterdosering toegediend. Bij deelnemers zonder incidentie van SARS-CoV-2 voorafgaand aan de booster, resulteerde Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 in titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron-BA.1 (waargenomen GMT) die significant hoger waren (964,4 [834,4; 1.114,7]) dan die bij Spikevax (origineel) (624,2 [533,1; 730,9]) en die vergelijkbaar waren met de boosters tegen de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 na drie maanden.

*Klinische werkzaamheid bij volwassenen*

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromitteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van

Spikevax (origineel). Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax (origineel).

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (origineel) (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2<sup>e</sup> dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevalen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 5 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

**Tabel 5: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19<sup>#</sup> ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis – PPS**

Leeftijdsgroep (jaar)	Spikevax (origineel)			Placebo			% werkzaamheid van vaccin (95%-BI)*
	Proefpersonen N	Gevalen van COVID-19	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	Proefpersonen N	Gevalen van COVID-19	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	
Algemeen (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 tot <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 tot <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% (NG; 100)

<sup>#</sup> COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevalen starten vanaf 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis.

\* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

\*\* BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO<sub>2</sub>) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax (origineel) voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspuntschattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

#### *Immunogeniciteit bij volwassenen – na booster dosis (0,25 ml, 50 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin (origineel) in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (geometric mean fold rise, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de booster dosis. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de booster dosis.

#### *Immunogeniciteit van een booster dosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen*

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax (origineel) werden onderzocht in een door onderzoekers opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax (origineel) bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór toediening en op dag 15 en dag 29 na de booster dosis. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

#### *Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk*

COV-BOOST is een door onderzoekers opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster dosis tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax (origineel) verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De booster dosis die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de booster dosis.

#### *Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij volwassenen vóór en na de booster*

Uit resultaten van de pseudovirus-neutralisatie-assay (PsVNA) tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) vóór de booster en op dag 29 erna bleek dat toediening van een booster dosis van Spikevax (origineel) (0,25 ml, 50 microgram) bij volwassenen een 17-voudige toename van neutraliserende antilichamen tegen de deltavariant opwekte in vergelijking met het niveau vóór de booster (GMFR = 17,28; 95%-BI: 14,38; 20,77; n=295).

### *Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Het onderzoek onder adolescenten is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (origineel) (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

### *Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax*

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

### *Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na booster dosis met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de booster dosis vast te stellen bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van een booster dosis Spikevax 50 microgram wordt bevestigd indien de immuunrespons na de booster dosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele booster dosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een booster dosis ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden  $\geq 18$  tot  $\leq 25$  jaar) die eerder een primaire vaccinatierreeks van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs

van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosering.

De GMR van de GMC van de boosterdosering bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI  $> 0,667$  (1/1,5); doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8;2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterdosering dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op boosterdosering dag 29 was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op boosterdosering dag 29 was de GMC ongeveer met een factor 18 toegenomen, in vergelijking met de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de booster bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

#### *Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Het onderzoek onder kinderen is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.011 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (origineel) (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR  $> 0,67$  en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ) werd voldaan.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na boosterdosering met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosering vast te stellen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een

werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van een boosterdosering van Spikevax 25 microgram wordt bevestigd indien de immunorespons na de boosterdosering (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immunorespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosering. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een boosterdosering ontvingen en een random subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax ontvingen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosering.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op boosterdosering dag 29 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en de vergelijking met die in jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) werd onderzocht. Op dag 29 was de GMR voor de boosterdosering in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57, 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 % (95%-BI: -3,5; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de boosterdosering van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de boosterdosering is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

#### *Neutraliserende antilichamen tegen de B.1.617.2-variant (deltavariant) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Serummonsters van de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit (n=134) uit het lopende onderzoek bij kinderen die verkregen waren bij baseline en op dag 57 werden getest in een PsVNA op basis van de B.1.617.2-variant (deltavariant). Bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar bedroeg de GMFR van baseline tot dag 57 81,77 (95%-BI: 70,38; 95,00) voor de deltavariant (gemeten door PsVNA). Bovendien bereikte 99,3% van de kinderen de definitie van serorespons.

#### *Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de predominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de ‘COVID-19 P301 casusdefinitie’ (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881;1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor  $GMR \geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor  $GMR \geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 6 en 7).

**Tabel 6. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		6 maanden t/m 23 maanden n=230	18 jaar t/m 25 jaar n=291	6 maanden t/m 23 maanden / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd- stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet- inferioriteits- doelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralisatie- assay <sup>c</sup>	28 dage n na dosis 2	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Vershil in serorespons- percentage % (95%- BI) <sup>e</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0;2,5)	



GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8, en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

**Tabel 7. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		2 jaar t/m 5 jaar n=264	18 jaar t/m 25 jaar n=291	2 jaar t/m 5 jaar / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd- stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet- inferioriteits- doelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 Neutralisatie- assay <sup>c</sup>	28 dage n na dosis 2	1.410,0 (1.273,8; 1.560,8)	1.390,8 (1.262,5; 1.532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Verskil in serorespo nspercent age % (95%-BI) <sup>e</sup>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in

kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

- <sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.
- <sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.
- <sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.
- <sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

### *Immunogeniciteit bij ontvangers van solide-organtransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die gedurende het uitvoeren van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een booster dosis.

De immunogeniciteit in het onderzoek werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen pseudovirus die expressie gaven aan de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G), 1 maand na dosis 2, dosis 3, de booster dosis en maximaal 12 maanden na de laatste dosis in deel A en maximaal 6 maanden na de booster dosis in deel B.

Drie doses Spikevax (origineel) induceerden verbeterde neutraliserende-antilichaamtiteren vergeleken met die vóór dosis 1 en na dosis 2. Van de SOT-deelnemers die drie doses hadden gekregen, behaalde een hoger percentage een serologische respons vergeleken met deelnemers die twee doses hadden gekregen. De spiegels van de neutraliserende antilichamen die werden waargenomen bij deelnemers met een SOT van de lever die drie doses hadden gekregen, waren vergelijkbaar met de responsen na dosis 2 die werden waargenomen bij de immunocompetente, volwassen deelnemers die bij baseline negatief waren voor SARS-CoV-2. De neutraliserende-antilichaamresponsen bleven numeriek lager na dosis 3 bij deelnemers met een SOT van de nier(en) vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever. De neutralisatiespiegels die één maand na dosis 3 werden waargenomen, hielden gedurende zes maanden aan met antilichaamspiegels die 26-voudig hoger bleven en een serologisch responspercentage van 67% vergeleken met baseline.

Een vierde (booster-)dosis Spikevax (origineel) verbeterde de neutraliserende-antilichaamrespons bij SOT-deelnemers vergeleken met na dosis 3, ongeacht de eerder ontvangen vaccins [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 of een mRNA-bevattende combinatie]; deelnemers met een SOT van de nier(en) hadden echter numeriek lagere neutraliserende-antilichaamresponsen vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever.

### Ouderen

Spikevax (origineel) werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax (origineel) was consistent tussen ouderen ( $\geq 65$  jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax (origineel) in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

#### Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

#### Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

#### Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax (origineel) intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax (origineel)-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino) octanoaat)  
Cholesterol  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)  
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)  
Trometamol  
Trometamolhydrochloride  
Azijnzuur  
Natriumacetaattrihydraat  
Sucrose

Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

## 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Aangeprikte injectieflacons met meerdere doses (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruiksperiode van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

Ongeopende flacon voor eenmalig gebruik (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de flacons voor eenmalig gebruik in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik tot 12 uur worden vervoerd bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de flacon voor eenmalig gebruik eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Flacons voor eenmalig gebruik kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de voorgevulde spuiten in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooit en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooit, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses, na eerste opening, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooide injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*  
Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons in vloeibare toestand tot 12 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De injectieflacon voor eenmalig gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*  
Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuiten niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

2,5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

0,5 ml dispersie in een flacon voor eenmalig gebruik (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 flacons voor eenmalig gebruik. Elke flacon bevat 0,5 ml.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met plunjerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten. Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Elke injectieflacon met meerdere doses is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml kunnen worden opgetrokken, afhankelijk van de leeftijd.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 8). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 8. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

**Instructies na ontdooien**

**Onaangeprikte injectieflacon**

**30**  
dagen

**24**  
uur

**Maximumlijden**

Koelkast binnen 9 maanden houdbaarheid 2° tot 8 °C

Koele (of gekoelde) opslag 8° tot 25 °C

OF

Koelkast binnen 12 maanden houdbaarheid 2 °C tot 8 °C

Koele (of gekoelde) opslag 8° tot 25 °C

**Na onttrekking van de eerste dosis**

**19**  
uur

**Maximale tijd**

Koelkast of kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

**Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.**

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

**Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (injectieflacons voor eenmalig gebruik)**

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi vóór elk gebruik elke flacon voor eenmalig gebruik volgens onderstaande instructies. Elke flacon voor eenmalig gebruik of doos met 10 flacons mag in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid (tabel 9).

**Tabel 9. Ontdooi-instructies voor flacons voor eenmalig gebruik en doosjes, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooitijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Flacon voor eenmalig gebruik	2 °C – 8 °C	45 minuten	15 °C – 25 °C	15 minuten
Doosje	2 °C – 8 °C	1 uur 45 minuten	15 °C – 25 °C	45 minuten

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet de injectieflacon vóór toediening nog ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard.

### Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

### *Injectieflacons met meerdere doses*

### Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

**Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:**

- te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit
- het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.



Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Ontdooi vóór elk gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje zelf (tabel 10).

**Tabel 10. Ontdooi-instructies voor Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 voorgevulde spuiten en doosjes, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is. Als de productnaam Spikevax 50 microgram of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

*Hanteringsinstructies voor de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 voorgevulde spuiten*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021  
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie  
 Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie  
 Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
 COVID-19-mRNA-vaccin

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Spikevax XBB.1.5 kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
<b>Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).  Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik (blauwe flip-offdop)	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).

Andusomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro* transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron XBB.1.5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Spikevax XBB.1.5 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 maanden en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

**Tabel 2. Dosering van Spikevax XBB.1.5**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe (zie rubriek 4.4 en 5.1).  Als een kind één eerdere dosis van een Spikevax-vaccin heeft gekregen, dient één dosis Spikevax XBB.1.5 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax XBB.1.5 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

**Tabel 3. Dosering van Spikevax XBB.1.5 voor immuungecompromitteerde personen**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax XBB.1.5 bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Ouderen*

Bij oudere personen  $\geq 65$  jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

#### Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiet van de bovenarm heeft de voorkeur.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax (origineel) hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van Spikevax XBB.1.5 mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis van Spikevax (origineel).

### Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

### Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

### Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

### Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

## Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax (origineel). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

## Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

## Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax XBB.1.5 mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

## Hulpstoffen met bekend effect

### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Spikevax XBB.1.5 met andere vaccins is niet bestudeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van andusomeran tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat de producten alleen verschillen wat betreft de spike-eiwitsequentie, en ze geen klinisch belangrijke verschillen in reactogeniciteit vertonen, kan andusomeran tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van andusomeran tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met Spikevax (origineel) wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Andusomeran kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

## Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Andusomeran heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

##### *Volwassenen*

De veiligheid van Spikevax (origineel) werd geëvalueerd in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectieplaatspijn (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

##### *Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij adolescenten werden verzameld in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectieplaatspijn (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserythem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarbij 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

##### *Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*



Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij kinderen werden verzameld in een lopend, tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 omvatte een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisbepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosis (0,25 ml) van Spikevax (origineel) (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectieplaatspijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserytheem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een booster dosis, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een booster dosis Spikevax kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

#### *Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosis Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosis Spikevax (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosis: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectieplaatspijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserytheem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserytheem (17,9%), zwelling van injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserytheem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

#### Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in enkele placebogecontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen  $\geq$  18 jaar;
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar;
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar;
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar;

- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 4).

**Tabel 4: Bijwerkingen van Spikevax (origineel) uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder**

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Lymfadenopathie*
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer vaak	Verminderde eetlust†
<b>Psychische stoornissen</b>	Zeer vaak	Prikkelbaarheid/huilen†
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoofdpijn Slaperigheid†
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie
<b>Hartaandoeningen</b>	Zeer zelden	Myocarditis
		Pericarditis
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Nausea/braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn§
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	Rash
	Soms	Urticaria¶
	Niet bekend	Erythema multiforme Mechanische urticaria Chronische urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
<b>Voortplantingsstelsel- en borststoornissen</b>	Niet bekend	Zware menstruele bloeding#
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserytheem
	Vaak	Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♣

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	Soms	Injectieplaatspruritus
	Zelden	Aangezichtszwelling♥
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

\*Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

† Waargenomen bij pediatrie patiënten (6 maanden tot en met 5 jaar).

‡ Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax (origineel) en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§ Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax (origineel)-groep en 0% in de placebogroep.

¶ Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

# De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♠ De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥ Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax (origineel) hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

#### *Volwassenen (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebocontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax (origineel) in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

#### *Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosis werd toegediend. De frequentie van bijwerkingen na immunisatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 was ook vergelijkbaar of lager ten opzichte van die van de eerste boosterdosis Spikevax (origineel) (50 microgram) en ten opzichte van de tweede dosis van Spikevax (origineel) in de primaire reeks (100 microgram). Het veiligheidsprofiel van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (mediane follow-up-periode 113 dagen) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Spikevax (origineel) (mediane follow-up-periode 127 dagen).

#### *Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (boosterdosis)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosering werd toegediend.

#### *Spikevax XBB.1.5 (boosterdosering)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosering Spikevax XBB.1.5 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij volwassenen (mRNA-1273-P205, deel J). In dit onderzoek kregen 50 deelnemers een boosterdosering Spikevax XBB.1.5 (50 microgram) en kregen 51 deelnemers een boosterdosering van een experimenteel bivalent omicron XBB.1.5/BA.4-5 vaccin (50 microgram).

Het reactogeniciteitsprofiel van Spikevax XBB.1.5 was vergelijkbaar met dat van Spikevax (origineel) en Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. De mediane follow-up-periode voor beide vaccingroepen bij deze tussentijdse analyse was 20 dagen (bereik van 20 tot 22 dagen met een sluitingsdatum voor de gegevens van 16 mei 2023).

#### *Spikevax (origineel) bij ontvangers van solide-orgaantransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-orgaantransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die ten tijde van uitvoering van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdosering (een vierde dosis voor mRNA-vaccins en een derde dosis voor niet-mRNA-vaccins).

De reactogeniciteit was consistent met het bekende profiel van Spikevax (origineel). Er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Myocarditis*

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax (origineel) is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Spikevax (origineel) geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

## **4.9 Overdosering**

Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

#### Werkingsmechanisme

Elasomeran en elasomeran/imelasomeran bevatten beide in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19. Het nucleoside-gemodificeerde mRNA in elasomeran/davesomeran en in andusomeran is geformuleerd in lipidedeeltjes, waardoor afgifte van het nucleoside-gemodificeerde mRNA in gastcellen mogelijk is om het S-antigeen van SARS-CoV-2 tot expressie te brengen. Het vaccin wekt een immuunrespons op tegen het S-antigeen, hetgeen beschermt tegen COVID-19.

#### Klinische werkzaamheid

*Immunogeniciteit bij volwassenen - na een dosis Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 microgram) versus een experimentele dosis bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax XBB.1.5 50 microgram en van een bivalent vaccin dat gelijke hoeveelheden mRNA van omicron XBB.1.5 en omicron BA.4-5 spike-eiwitten (25 microgram XBB.1.5/25 microgram BA.4-5) bevat, worden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 50 deelnemers Spikevax XBB.1.5 en kregen 51 deelnemers het experimentele bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273-P205, deel J). De twee groepen waren 1:1 gerandomiseerd.

De vaccins werden als een vijfde dosis toegediend aan volwassenen die eerder een primaire reeks met twee doses van een mRNA COVID-19-vaccin ontvingen, een boosterddosis van een mRNA COVID-19-vaccin en een boosterddosis van een mRNA bivalent origineel/omicron BA.4-5-vaccin.

Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 resulteerden in krachtige neutraliserende reacties op dag 15 tegen XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 en D614G. In de per-protocolset voor immunogeniciteit, waarin alle deelnemers zijn opgenomen met en zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie (n=49 en n=50 voor groepen met respectievelijk Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5), was de GMFR (95%-BI) op dag 15 voor Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 respectievelijk 16,7 (12,8; 21,7) en 11,6 (8,7; 15,4) tegen XBB.1.5 en 6,3 (4,8; 8,2) en 5,3 (3,9; 7,1) tegen BA.4-5.

Voor varianten die niet in de vaccins aanwezig waren, lag de GMFR (95%-BI) op dag 15 voor Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 op 11,4 (8,5; 15,4) en 9,3 (7,0; 12,3) tegen XBB.1.16, 5,8 (4,7; 7,3) en 6,1 (4,6; 7,9) tegen BQ.1.1 en 2,8 (2,2; 3,5) en 2,3 (1,9; 2,8) tegen D614G.

*Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterddosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterddosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een

boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel H beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wanneer het als tweede boosterdosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks ontvingen en een eerste boosterdosis van Spikevax (origineel) (50 microgram). In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax origineel (50 microgram) als tweede boosterdosis en de deel F-groep fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die wordt vergeleken met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5-groep. In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de geobserveerde geometrische gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) (95%-BI) pre-booster 87,9 (72,2; 107,1) en deze steeg tot 2.324,6 (1.921,2; 2.812,7) 28 dagen na de boosterdoses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. Op dag 29 was de GMR voor de boosterdosis Spikevax origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram versus de boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI >1) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen (95%-BI) tegen omicron BA.4/BA.5, gecorrigeerd voor pre-booster titer en leeftijdsgroep, waren 2.747,3 (2.399,2; 3.145,9) en 436,7 (389,1; 490,0) 28 dagen na een boosterdosis met respectievelijk Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 en Spikevax (origineel), en de GMR (95%-BI) was 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het BI  $\geq$  0,667) werd voldaan.

*Immunogeniciteit bij volwassenen – na een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 worden beoordeeld in een lopend, open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel G beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wanneer het als tweede boosterdosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks en ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving een boosterdosis Spikevax origineel (50 microgram) hebben ontvangen. In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax (origineel) (50 microgram) als tweede boosterdosis. De groep in deel G fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1-groep wordt vergeleken.

In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de originele geschatte geometrisch gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) van neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 en de bijbehorende 95%-BI 28 dagen na de boosterdoses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel) respectievelijk 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) en 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Deze GMT's geven de verhouding weer tussen de respons van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 versus Spikevax (origineel) op de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G) en de GMR (97,5%-BI) was 1,22 (1,08; 1,37). Aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het 97,5%-BI  $\geq$  0,67) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen tegen omicron, BA.1 op dag 29 waren respectievelijk 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) en 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) in de groepen met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1- en Spikevax (origineel)-booster en de GMR (97,5%-BI) was 1,75

(1,49; 2,04). Aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI > 1) werd voldaan.

*Persistentie van antilichamen na Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 boostervaccin tegen COVID-19 na drie maanden*

Deelnemers aan onderzoek P205 deel G kregen vervolgens 50 microgram Spikevax (origineel) (n=376) of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (n=437) als tweede boosterdosering toegediend. Bij deelnemers zonder incidentie van SARS-CoV-2 voorafgaand aan de booster, resulteerde Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 in titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron-BA.1 (waargenomen GMT) die significant hoger waren (964,4 [834,4; 1.114,7]) dan die bij Spikevax (origineel) (624,2 [533,1; 730,9]) en die vergelijkbaar waren met de boosters tegen de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 na drie maanden.

*Klinische werkzaamheid bij volwassenen*

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromiteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van Spikevax (origineel). Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax (origineel).

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (origineel) (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2<sup>e</sup> dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevallen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 5 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

**Tabel 5: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19<sup>#</sup> ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis – PPS**

Leeftijdsgroep (jaar)	Spikevax (origineel)			Placebo			% werkzaamheid van vaccin (95%-BI)*
	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	
Algemeen (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 tot <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 tot <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% (NG; 100)

<sup>#</sup> COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen starten vanaf 14 dagen na de 2<sup>e</sup> dosis.

\* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

\*\* BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO<sub>2</sub>) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax (origineel) voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspunteschattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

#### *Immunogeniciteit bij volwassenen – na booster dosis (0,25 ml, 50 microgram)*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een booster dosis Spikevax (origineel) worden beoordeeld in een lopend, gerandomiseerd, waarnemerblind, placebocontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin (origineel) in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele booster dosis (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (geometric mean fold rise, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de booster dosis. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de booster dosis.



### *Immunogeniciteit van een booster dosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen*

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax (origineel) werden onderzocht in een door onderzoekers opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax (origineel) bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór toediening en op dag 15 en dag 29 na de booster dosis. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

### *Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk*

COV-BOOST is een door onderzoekers opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde booster dosis tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax (origineel) verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De booster dosis die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de booster dosis.

### *Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar*

Het onderzoek onder adolescenten is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (origineel) (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

### *Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax*

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde

verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

#### *Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na boosterfase met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterfase vast te stellen bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van een boosterfase Spikevax 50 microgram wordt bevestigd indien de immuunrespons na de boosterfase (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterfase. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een boosterfase ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden  $\geq 18$  tot  $\leq 25$  jaar) die eerder een primaire vaccinatierisico van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterfase.

De GMR van de GMC van de boosterfase bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667 (1/1,5); doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8;2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterfase dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op boosterfase dag 29 was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op boosterfase dag 29 was de GMC ongeveer met een factor 18 toegenomen, in vergelijking met de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de booster bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

#### *Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Het onderzoek onder kinderen is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.011 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (origineel) (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die

Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

#### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na booster dosis met Spikevax (origineel)*

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de booster dosis vast te stellen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van een booster dosis van Spikevax 25 microgram wordt bevestigd indien de immuunrespons na de booster dosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooien van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooien van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele booster dosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een booster dosis ontvingen en een random subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax ontvingen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de booster dosis.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op booster dosis dag 29 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en de vergelijking met die in jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) werd onderzocht. Op dag 29 was de GMR voor de booster dosis in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57, 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 % (95%-BI: -3,5; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de booster dosis van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de booster dosis is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

### *Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Een lopend fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de dominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de 'COVID-19 P301 casusdefinitie' (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

### *Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar*

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881;1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor  $GMR \geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor  $GMR \geq 0,67$ ; doeltreffendheidspuntschatting  $\geq 0,8$ ). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage  $> -10\%$ ).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 6 en 7).

**Tabel 6. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		6 maanden t/m 23 maanden n=230	18 jaar t/m 25 jaar n=291	6 maanden t/m 23 maanden / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet-inferioriteitsdoelstelling (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralisatie-assay <sup>c</sup>	28 dagen na dosis 2	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Serorespons % (95%-BI) <sup>d</sup>	Verskil in seroresponspercentage % (95%-BI) <sup>e</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8, en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

**Tabel 7. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit**

		2 jaar t/m 5 jaar n=264	18 jaar t/m 25 jaar n=291	2 jaar t/m 5 jaar / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) <sup>a</sup>	Voldaan aan niet-inferioriteitsdoelstelling (J/N) <sup>b</sup>

SARS-CoV-2 Neutralisatie-assay <sup>c</sup>	28 dagen na dosis 2	1.410,0 (1.273,8; 1.560,8)	1.390,8 (1.262,5; 1.532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		<b>Serorespons % (95%-BI)<sup>d</sup></b>	<b>Serorespons % (95%-BI)<sup>d</sup></b>	<b>Vershil in seroresponspercentage % (95%-BI)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

\* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

<sup>a</sup> De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

<sup>b</sup> Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

<sup>c</sup> De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

<sup>d</sup> Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>e</sup> Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

### *Immunogeniciteit bij ontvangers van solide-organtransplantaties*

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die gedurende het uitvoeren van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdos.

De immunogeniciteit in het onderzoek werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen pseudovirus die expressie gaven aan de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G), 1 maand na dosis 2, dosis 3, de boosterdos en maximaal 12 maanden na de laatste dosis in deel A en maximaal 6 maanden na de boosterdos in deel B.

Drie doses Spikevax (origineel) induceerden verbeterde neutraliserende-antilichaamtiteren vergeleken met die vóór dosis 1 en na dosis 2. Van de SOT-deelnemers die drie doses hadden gekregen, behaalde een hoger percentage een serologische respons vergeleken met deelnemers die twee doses hadden gekregen. De spiegels van de neutraliserende antilichamen die werden waargenomen bij deelnemers met een SOT van de lever die drie doses hadden gekregen, waren vergelijkbaar met de responsen na dosis 2 die werden waargenomen bij de immunocompetente, volwassen deelnemers die bij baseline negatief waren voor SARS-CoV-2. De neutraliserende-antilichaamresponsen bleven numeriek lager na

dosis 3 bij deelnemers met een SOT van de nier(en) vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever. De neutralisatiespiegels die één maand na dosis 3 werden waargenomen, hielden gedurende zes maanden aan met antilichaamspiegels die 26-voudig hoger bleven en een serologisch responspercentage van 67% vergeleken met baseline.

Een vierde (booster-)dosis Spikevax (origineel) verbeterde de neutraliserende-antilichaamrespons bij SOT-deelnemers vergeleken met na dosis 3, ongeacht de eerder ontvangen vaccins [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 of een mRNA-bevattende combinatie]; deelnemers met een SOT van de nier(en) hadden echter numeriek lagere neutraliserende-antilichaamresponsen vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever.

### Ouderen

Spikevax (origineel) werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax (origineel) was consistent tussen ouderen ( $\geq 65$  jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax (origineel) in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

### Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

### Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

### Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax (origineel) intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van

embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax (origineel)-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino} octanoaat)  
Cholesterol  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)  
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)  
Trometamol  
Trometamolhydrochloride  
Azijnzuur  
Natriumacetaattrihydraat  
Sucrose  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

#### Aangeprikte injectieflacons met meerdere doses (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruikspanne van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

#### Ongeopende flacon voor eenmalig gebruik (Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.



Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de flacons voor eenmalig gebruik in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik tot 12 uur worden vervoerd bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de flacon voor eenmalig gebruik eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Flacons voor eenmalig gebruik kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de voorgevulde spuiten in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

#### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses, na eerste opening, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooidde injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooidde flacons in vloeibare toestand tot 12 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De injectieflacon voor eenmalig gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*  
Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.  
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

*Vervoer van ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C*  
Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuiten niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

2,5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

0,5 ml dispersie in een flacon voor eenmalig gebruik (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootten:  
1 flacon voor eenmalig gebruik  
10 flacons voor eenmalig gebruik  
Elke flacon bevat 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met plunjerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 1 doorzichtige blisterverpakking met 1 voorgevulde spuit of 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootten:  
1 voorgevulde spuit  
10 voorgevulde spuiten  
Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Enmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax XBB.1.5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Elke injectieflacon met meerdere doses is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml kunnen worden opgetrokken, afhankelijk van de leeftijd.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 8). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 8. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

### Instructies na ontdooien

**Onaangeprikte injectieflacon**

**30**  
dagen

Maximumtijden  
Koelkast  
binnen 9 maanden  
houdbaarheid  
2 °C tot 8 °C

**24**  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8 ° tot 25 °C

OF

**14**  
dagen

Koelkast  
binnen 12 maanden  
houdbaarheid  
2 °C tot 8 °C

**24**  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8 ° tot 25 °C

**Na onttrekking van de eerste dosis**

**19**  
uur

Maximale tijd  
Koelkast of  
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.

**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOIT het ontdooid vaccin opnieuw invriezen**

Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie (injectieflacons voor eenmalig gebruik)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax XBB.1.5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi vóór elk gebruik elke flacon voor eenmalig gebruik volgens onderstaande instructies. Elke flacon voor eenmalig gebruik of doos met 1 of 10 flacons mag in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid (tabel 9).

**Tabel 9. Ontdooi-instructies voor flacons voor eenmalig gebruik en doosjes, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooitijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Flacon voor eenmalig gebruik	2 °C – 8 °C	45 minuten	15 °C – 25 °C	15 minuten
Doosje	2 °C – 8 °C	1 uur 45 minuten	15 °C – 25 °C	45 minuten

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet de injectieflacon vóór toediening nog ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard.

Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiër van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

## Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax XBB.1.5 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (50 microgram andusomeran) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Ontdooi vóór elk gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte) of in het doosje zelf (tabel 10).

**Tabel 10. Ontdooi-instructies voor Spikevax XBB.1.5 voorgevulde spuiten en doosjes, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax XBB.1.5 is. Als de productnaam Spikevax 50 microgram, Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent

origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

#### *Hanteringsinstructies voor de Spikevax XBB.1.5 voorgevulde spuiten*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax XBB.1.5 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/011  
EU/1/20/1507/012  
EU/1/20/1507/013  
EU/1/20/1507/014  
EU/1/20/1507/015  
EU/1/20/1507/016

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021  
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN  
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof(fen)

LONZA AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Zwitserland

ModernaTX, Inc.  
One Moderna Way  
Norwood, MA 02062  
VS

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive Portsmouth, NH 03801  
VS

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703. San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spanje

Recipharm Monts  
18 Rue de Montbazou  
37260 Monts, Frankrijk

Moderna Biotech Spain S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo nº35  
28037 Madrid  
Spanje

Patheon Italia S.p.a.  
Viale G.B. Stucchi  
110  
20900 Monza  
Italië

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italië

Op de gedrukte bijsluiter bij het geneesmiddel moeten de naam en het adres worden vermeld van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van de betreffende partij.



## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP moet worden ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 5 ml.  
Eén dosis (0,5 ml) bevat 100 microgram elasomeran.  
Eén dosis (0,25 ml) bevat 50 microgram elasomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons met meerdere doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon met meerdere doses  
5 ml

**6. OVERIGE**



Scan hier voor bijsluiters of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Datum/tijd afgevoerd:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 2,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram elasomeraan. Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram elasomeraan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons met meerdere doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon met meerdere doses  
2,5 ml

**6. OVERIGE**



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Datum/tijd afgevoerd:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPUIT)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram elasomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 voorgevulde spuiten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie  
elasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/imelasomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 2,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram  
elasomeran en 25 microgram imelasomeran. Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeran en  
12,5 microgram imelasomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-  
rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol,  
trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons met meerdere doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 mcg/50 mcg)/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan/imelasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon met meerdere doses  
2,5 ml

**6. OVERIGE**



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Datum/tijd afgevoerd:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/imelasomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeran en 25 microgram imelasomeran. Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeran en 12,5 microgram imelasomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons met meerdere doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 mcg/50 mcg)/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan/imelasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon met meerdere doses  
5 ml

**6. OVERIGE**



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Datum/tijd afgevoerd:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/imelasomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram  
elasomeran en 25 microgram imelasomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-  
rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol,  
trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons voor eenmalig gebruik.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/008

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie  
elasomeraan/imelasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon voor eenmalig gebruik  
0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPUIT)**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/imelasomeran

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeran en 25 microgram imelasomeran.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 voorgevulde spuiten

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.  
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.  
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie  
elasomeraan/imelasomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/davesomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 2,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram  
elasomeran en 25 microgram davesomeran. Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeran en  
12,5 microgram davesomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-  
rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol,  
trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons met meerdere doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 mcg/50 mcg)/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan/davesomeraan  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon met meerdere doses  
2,5 ml

**6. OVERIGE**



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Datum/tijd afgevoerd:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (FLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/davesomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram  
elasomeran en 25 microgram davesomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-  
rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol,  
trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 flacons voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.  
Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.  
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/009

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie  
elasomeran/davesomeran  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Flacon voor eenmalig gebruik  
0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPUIT)**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/davesomeran

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeran en 25 microgram davesomeran.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 voorgevulde spuiten

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

In de vriezer bewaren bij -50 °C tot -15 °C.  
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.  
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/010

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie  
elasomeran/davesomeran  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
andusomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 2,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran. Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram andusomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
10 injectieflacons met meerdere doses

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/011 (glas)

EU/1/20/1507/012 (cyclisch olefinepolymeer)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
andusomeran  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Injectieflacon met meerdere doses  
2,5 ml

**6. OVERIGE**



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).  
Datum/tijd afgevoerd:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (FLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin  
andusomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
1 flacon voor eenmalig gebruik  
10 flacons voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.  
Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.  
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/013  
EU/1/20/1507/014

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax XBB.1.5 50 mcg dispersie voor injectie  
andusomeran  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

Flacon voor eenmalig gebruik  
0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPUIT)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
COVID-19-mRNA-vaccin  
andusomeran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Dispersie voor injectie  
1 voorgevulde spuit  
10 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op [www.modernacovid19global.com](http://www.modernacovid19global.com).

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.  
Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.  
De gevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1507/015  
EU/1/20/1507/016

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Spikevax XBB.1.5 50 mcg dispersie voor injectie  
andusomeran  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Intramusculair gebruik

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit COVID-19-mRNA-vaccin elasomeraan**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Spikevax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Spikevax en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Spikevax is een vaccin dat wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het wordt gegeven aan volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden. De werkzame stof in Spikevax is mRNA die het SARS-CoV-2-spike-eiwit codeert. De mRNA is ingebed in SM-102-lipidenanodeeltjes.

Aangezien Spikevax het virus niet bevat, kan het u geen COVID-19 geven.

#### **Hoe werkt het vaccin?**

Spikevax stimuleert het natuurlijke afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem). Het vaccin werkt door ervoor te zorgen dat het lichaam bescherming (antilichamen) produceert tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Spikevax maakt gebruik van een stof die *'messenger ribonucleic acid'* (mRNA, ofwel boodschapper-RNA) heet en die instructies bevat die cellen in het lichaam kunnen gebruiken om het spike-eiwit dat ook op het virus zit, te maken. De cellen maken dan antilichamen aan tegen het spike-eiwit om het virus te helpen bestrijden. Dit draagt bij aan uw bescherming tegen COVID-19.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**U mag dit middel niet toegediend krijgen als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.**

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax toegediend krijgt als u:

- in het verleden een ernstige, levensbedreigende **allergische** reactie had na injectie van een ander vaccin of nadat u Spikevax had gekregen
- een erg zwakke of niet goed werkend afweersysteem heeft
- u ooit bent flauwgevallen na een injectie met een naald
- een bloedingsstoornis heeft
- hoge koorts of een ernstige infectie heeft; u kunt de vaccinatie echter wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft.
- een ernstige ziekte heeft
- angstgevoelens krijgt door een injectie

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Spikevax (zie rubriek 4).

Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen gezien met een fatale afloop.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax krijgt.

### **Erger worden van klachten van capillaireleksyndroom (CLS)**

Na vaccinatie met Spikevax zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillaireleksyndroom erger werden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder aanvallen met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat dit vaccin aan u wordt toegediend.

### **Duur van de bescherming**

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat de primaire vaccinatiekuur met 2 doses van Spikevax niet iedereen beschermt die het vaccin krijgt. Het is niet bekend hoe lang u beschermd blijft.

### **Kinderen**

Spikevax wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Spikevax nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Spikevax kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de werking van Spikevax.

### **Personen bij wie het afweersysteem minder goed werkt**

Als bij u het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt, kunt u een derde dosis Spikevax ontvangen. De werkzaamheid van Spikevax kan zelfs na de derde dosis minder zijn bij mensen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt. In dergelijke gevallen moet u de fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Daarnaast moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

### Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin ontvangt.

Spikevax kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax blijkt geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen.

Spikevax kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na de vaccinatie. Wacht totdat de effecten van het vaccin uitgewerkt zijn voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

### Spikevax bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe wordt dit middel toegediend?

**Tabel 1. Dosering van Spikevax voor de primaire reeks, een derde dosis bij mensen met een ernstig verzwakt afweersysteem en de booster doses**

Sterkte	Type vaccinatie	Leeftijd(en)	Dosis	Aanbevelingen
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Primaire reeks	Personen van 12 jaar en ouder	2 (twee) doses (0,5 ml elk, met 100 microgram mRNA)	Het wordt aanbevolen de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis te laten toedienen.
		Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	2 (twee) doses (0,25 ml elk, met 50 microgram mRNA, dit is de helft van de primaire dosis voor personen van 12 jaar en ouder)	
	Derde dosis bij mensen met een ernstig verzwakt afweersysteem	Personen van 12 jaar en ouder	1 (één) dosis van 0,5 ml, met 100 microgram mRNA	Een derde dosis kan worden gegeven ten minste 28 dagen na de tweede dosis.
		Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	1 (één) dosis van 0,25 ml, met 50 microgram mRNA)	

Sterkte	Type vaccinatie	Leeftijd(en)	Dosis	Aanbevelingen	
	Boosterdosis	Personen van 12 jaar en ouder	1 (één) dosis van 0,25 ml, met 50 microgram mRNA	Spikevax kan worden gebruikt om personen van 12 jaar en ouder, die een primaire reeks met Spikevax of een primaire reeks met een ander mRNA-vaccin of een adenovirus-vectorvaccin hebben ontvangen, een booster te geven, ten minste 3 maanden na het voltooiën van de primaire reeks.	
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie en Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit*</b>	Primaire reeks†	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	2 (twee) doses (0,5 ml elk, met 50 microgram mRNA)	Het wordt aanbevolen om de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis te geven.	
		Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar	2 (twee) doses (0,25 ml elk, met 25 microgram mRNA elk, dit is de helft van de primaire dosis voor kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar)*		
	Derde dosis bij mensen met een ernstig verzwakt afweersysteem‡	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	1 (één) dosis van 0,5 ml met 50 microgram mRNA	Een derde dosis kan worden gegeven ten minste 28 dagen na de tweede dosis.	
		Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar	1 (één) dosis van 0,25 ml met 25 microgram mRNA*		
	Boosterdosis		Personen van 12 jaar en ouder	1 (één) dosis van 0,5 ml met 50 microgram mRNA	Spikevax kan worden gebruikt om personen van 6 jaar en ouder, die een primaire reeks met Spikevax of een primaire reeks met een ander mRNA-vaccin of een adenovirus-vectorvaccin hebben
			Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar	1 (één) dosis van 0,25 ml met 25 microgram mRNA*	

Sterkte	Type vaccinatie	Leeftijd(en)	Dosis	Aanbevelingen
				ontvangen, een booster te geven, ten minste 3 maanden na het voltooiën van de primaire reeks.

\*De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

†Voor de primaire reeks voor personen van 12 jaar en ouder moet de flacon met een sterkte van 0,2 mg/ml worden gebruikt.

‡Voor de derde dosis aan personen van 12 jaar en ouder met een ernstig verzwakt afweersysteem moet de flacon met een sterkte van 0,2 mg/ml worden gebruikt.

#### Als u een afspraak mist voor uw primaire 2<sup>e</sup> dosis Spikevax

- Als u een afspraak mist, maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak voor een ander bezoek bij uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Als u een geplande injectie mist, bent u mogelijk niet volledig beschermd tegen COVID-19.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in een spier (intramusculaire injectie) in uw bovenarm.

Na elke injectie van het vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige minimaal **15 minuten** toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek **dringend** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- Gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- Veranderingen in uw hartslag
- Kortademigheid
- Piepende ademhaling
- Zwelling van lippen, gezicht, of keel
- Netelroos of huiduitslag
- Misselijkheid of braken
- Buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

**Zeer vaak** (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling/gevoeligheid in de oksel
- Verminderde eetlust (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Prikkelbaarheid/huilen (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Hoofdpijn
- Slaperigheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Misselijkheid
- Braken
- Spierpijn, gewrichtspijn en stijfheid

- Pijn of zwelling op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)
- Zich erg moe voelen
- Koude rillingen
- Koorts

**Vaak** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Huiduitslag
- Huiduitslag of netelroos op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)

**Soms** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeuk op de injectieplaats
- Duizeligheid
- Maagpijn
- Huiduitslag met jeuk en bultjes (netelroos, galbulten) (dit kan optreden vanaf het moment van de injectie en tot ongeveer twee weken na de injectie)

**Zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Tijdelijk hangend gezicht aan één kant (bellverlamming)
- Zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij personen die cosmetica-injecties in het gezicht hebben gehad)
- Afgenomen tastzin of gevoeligheid
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)

**Zeer zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

### **Frequentie niet bekend**

- Ernstige allergische reactie met ademhalingsproblemen (anafylaxie)
- Reactie van verhoogde gevoeligheid of intolerantie van het afweersysteem (overgevoeligheid)
- Een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waarin het vaccin is toegediend
- Hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)
- Uitslag als gevolg van externe prikkels zoals hard wrijven, krabben of druk op de huid (mechanische urticaria)
- Huiduitslag met jeuk en bultjes die langer duurt dan 6 weken (chronische urticaria)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Informatie over opslag, vervaldatum en gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Tabel 2. Samenstelling naar type verpakking

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
<b>Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon met meerdere doses	Maximaal 10 doses van 0,5 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 100 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
		Maximaal 20 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,25 ml) bevat 50 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon met meerdere doses	5 doses van elk 0,5 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
		Maximaal 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram elasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling

Elastomeeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

De andere stoffen in dit middel zijn SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino}octanoaat), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3 methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaattrihydraat, sucrose, water voor injecties.

### Hoe ziet Spikevax eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

#### Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen flacon van 5 ml met een rubberen stop en een rode plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses

#### Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen flacon van 2,5 ml met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses

#### Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een voorgevulde spuit (van een cyclisch olefinepolymeer) met een zuigerstop en een beschermdop (zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten in elke blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spanje

### Fabrikanten

#### Voor injectieflacons met meerdere doses

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703 San Sebastián de los Reyes

Madrid

Spanje

Recipharm Monts



18 Rue de Montbazon  
37260 Monts, Frankrijk

Moderna Biotech Spain S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

Voor gevulde spuit

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo nº35  
28037 Madrid  
Spanje

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

**Lietuva**  
Tel: 88 003 1114

**България**  
Тел: 0800 115 4477

**Luxembourg/Luxemburg**  
Tél/Tel: 800 85 499

**Česká republika**  
Tel: 800 050 719

**Magyarország**  
Tel: 06 809 87488

**Danmark**  
Tlf: 80 81 06 53

**Malta**  
Tel: 8006 5066

**Deutschland**  
Tel: 0800 100 9632

**Nederland**  
Tel: 0800 409 0001

**Eesti**  
Tel: 800 0044 702

**Norge**  
Tlf: 800 31 401

**Ελλάδα**  
Τηλ: 008004 4149571

**Österreich**  
Tel: 0800 909636

**España**  
Tel: 900 031 015

**Polska**  
Tel: 800 702 406

**France**  
Tél: 0805 54 30 16

**Portugal**  
Tel: 800 210 256

**Hrvatska**  
Tel: 08009614

**România**  
Tel: 0800 400 625

**Ireland**  
Tel: 1800 800 354

**Slovenija**  
Tel: 080 083082

**Ísland**  
Sími: 800 4382

**Slovenská republika**  
Tel: 0800 191 647

**Italia**  
Tel: 800 928 007

**Suomi/Finland**  
Puh/Tel: 0800 774198

**Κύπρος**  
Τηλ: 80091080

**Sverige**  
Tel: 020 10 92 13

**Latvija**  
Tel: 80 005 898

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Tel: 0800 085 7562

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op**

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen,



of open de URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed worden geregistreerd.

Bewaring en voorbereiding voor toediening

Spikevax moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Spikevax is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.

Injectieflacons en voorgevulde spuitjes bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

De injectieflacon en voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses, met een rode flip-offdop)

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen tien (10) doses (van 0,5 ml) of maximaal twintig (20) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken. De flacon met de rode dop niet vaker dan 20 keer aanprikken.

Controleer of de flacon over een rode flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax 0,2 mg/ml is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 3). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 3. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

**Instructies na ontdooien**

**Onaangeprikte injectieflacon**

**Maximumtijden**


**30 dagen** Koelkast binnen 7 maanden houdbaarheid 2 °C tot 8 °C

**24 uur** Koele (of gekoelde) opslag 8 ° tot 25 °C

OF

**14 dagen** Koelkast binnen 12 maanden houdbaarheid 2 °C tot 8 °C

**24 uur** Koele (of gekoelde) opslag 8 ° tot 25 °C




**Na onttrekking van de eerste dosis**

**Maximale tijd**

**19 uur** Koelkast of kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.



Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOI! het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses, met een blauwe flip-offdop)

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen vijf (5) doses (van 0,5 ml) of maximaal tien (10) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam

Spikevax 0,1 mg/ml is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 4). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 4. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

**Instructies na ontdooien**

**Onaangeprikte injectieflacon**

**30**  
dagen

Maximumtijden  
Koelkast  
binnen 9 maanden  
houdbaarheid  
2 °C tot 8 °C

**24**  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8 ° tot 25 °C

OF

**14**  
dagen

Koelkast  
binnen 12 maanden  
houdbaarheid  
2 °C till 8 °C

**24**  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8 ° tot 25 °C

**Na onttrekking van de eerste dosis**

**19**  
uur

Maximale tijd  
Koelkast of  
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

### Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend. De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Spikevax wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (50 microgram) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Tijdens bewaring de blootstelling aan kamerlicht tot een minimum beperken en de blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht vermijden.

Ontdooi vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje zelf (tabel 5). Als u de spuit in de

koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur.

**Tabel 5. Ontdooi-instructies voor voorgevulde spuit en doosjes voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooitemperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooitemperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax 50 microgram is. Indien de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

#### *Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuit*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuit.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.
- Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

#### Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## Dosering en schema

**Tabel 6. Dosering van Spikevax voor de primaire reeks, een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen en de booster doses**

Vaccinatie	Spikevax 0,2 mg/ml dispersie voor injectie	Spikevax 0,1 mg/ml dispersie voor injectie en Spikevax 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit*
<b>Primaire reeks</b>  Het wordt aanbevolen de tweede dosis van hetzelfde vaccin 28 dagen na de eerste dosis te laten toedienen om de vaccinatiekuur te voltooien.	Personen van 12 jaar en ouder: twee injecties van 0,5 ml	Niet van toepassing†
	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar: twee injecties van 0,25 ml	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar: twee injecties van 0,5 ml
	Niet van toepassing	Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar: twee injecties van 0,25 ml*
<b>Derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen</b>  minimaal 1 maand na de tweede dosis	Personen van 12 jaar en ouder: 0,5 ml	Niet van toepassing‡
	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar: 0,25 ml	Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar: 0,5 ml
	Niet van toepassing	Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar: twee injecties van 0,25 ml*
<b>Boosterdosis</b>  kan minimaal 3 maanden na de tweede dosis worden toegediend	Personen van 12 jaar en ouder: 0,25 ml	Personen van 12 jaar en ouder: 0,5 ml
	Niet van toepassing	Personen van 6 jaar en ouder: 0,25 ml*

\* De voorgevulde spuit niet gebruiken om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

† Voor de primaire reeks voor personen van 12 jaar en ouder dient de flacon met een sterkte van 0,2 mg/ml te worden gebruikt.

‡ Voor de derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder dient de flacon met een sterkte van 0,2 mg/ml te worden gebruikt.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische respons na de toediening van Spikevax.

Personen dienen te worden geobserveerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende ten minste 15 minuten na vaccinatie.

Hooggedoseerd quadrivalent influenza-vaccin kan gelijktijdig toegediend worden met Spikevax. Spikevax mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

## Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltapier van de bovenarm heeft de voorkeur of bij baby's en jonge kinderen het anterolaterale deel van het bovenbeen. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

### *Injectieflacons met meerdere doses*

### Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

**Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:**

- te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit
- het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### *Voorgevulde spuiten*

Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner). Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop. Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening. Dien de gehele dosis intramusculair toe. Werp de spuit na gebruik weg. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1  
(50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1  
25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie  
Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1  
25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeraan/imelasomeraan**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een vaccin dat wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het wordt gegeven aan volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar. De werkzame stof in Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is mRNA die het SARS-CoV-2-spike-eiwit codeert. De mRNA is ingebed in SM-102-lipidenanodeeltjes.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is alleen bedoeld voor personen die eerder ten minste een primaire vaccinatieluur tegen COVID-19 hebben gekregen.

Aangezien Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 het virus niet bevat, kan het u geen COVID-19 geven.

#### **Hoe werkt het vaccin?**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 stimuleert het natuurlijke afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem). Het vaccin werkt door ervoor te zorgen dat het lichaam bescherming (antilichamen) produceert tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 maakt gebruik van een stof die 'messenger ribonucleic acid' (mRNA, ofwel boodschapper-RNA) heet en die instructies bevat die cellen in het lichaam kunnen gebruiken om het spike-eiwit dat ook op het virus zit, te maken. De cellen maken dan antilichamen aan tegen het spike-eiwit om het virus te helpen bestrijden. Dit draagt bij aan uw bescherming tegen COVID-19.



## **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**U mag dit middel niet toegediend krijgen als u allergisch bent** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 toegediend krijgt als u:

- in het verleden een ernstige, levensbedreigende **allergische** reactie had na injectie van een ander vaccin of nadat u Spikevax (origineel) had gekregen
- een erg zwakke of niet goed werkend afweersysteem heeft
- u ooit bent flauwgevallen na een injectie met een naald
- een bloedingstoornis heeft
- hoge koorts of een ernstige infectie heeft; u kunt de vaccinatie echter wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft
- een ernstige ziekte heeft
- angstgevoelens krijgt door een injectie

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Spikevax (zie rubriek 4).

Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen gezien met een fatale afloop.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 krijgt.

### **Erger worden van klachten van capillaireleksyndroom (CLS)**

Na vaccinatie met Spikevax (origineel) zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillaireleksyndroom erger werden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder aanvallen met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 aan u wordt toegediend.

### **Duur van de bescherming**

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat de derde dosis van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 niet iedereen beschermt die het vaccin krijgt. Het is niet bekend hoe lang u beschermd blijft.

### **Kinderen**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de werking van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1.

### **Personen bij wie het afweersysteem minder goed werkt**

De werkzaamheid van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is wellicht lager bij mensen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt. In dergelijke gevallen moet u de fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Daarnaast moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin ontvangt. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Omdat de twee producten alleen verschillen wat betreft het spike-eiwit in het vaccin, en ze geen klinisch belangrijke verschillen vertonen, kan Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 tijdens borstvoeding.

Het vaccin zal echter naar verwachting geen invloed hebben op een pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Gegevens van vrouwen die na ontvangst van Spikevax (origineel) borstvoeding gaven, hebben geen risico op bijwerkingen aangetoond bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na de vaccinatie. Wacht totdat de effecten van het vaccin uitgewerkt zijn voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

### **Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

### *Personen van 12 jaar en ouder*

De dosis van 0,5 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt ten minste 3 maanden na de meest recente vorige dosis van een COVID-19-vaccin toegediend.

### *Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

De dosis van 0,25 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt ten minste 3 maanden na de meest recente vorige dosis van een COVID-19-vaccin toegediend.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in een spier (intramusculaire injectie) in uw bovenarm.

**Na** elke injectie van het vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige minimaal **15 minuten** toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is alleen bedoeld voor personen die eerder ten minste een primaire vaccinatiekuur tegen COVID-19 hebben gekregen.

Raadpleeg voor bijzonderheden over de primaire vaccinatiekuur bij personen van 6 jaar en ouder de bijsluiter voor Spikevax 0,2 mg/ml.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek **dringend** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- Gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- Veranderingen in uw hartslag
- Kortademigheid
- Piepende ademhaling
- Zwelling van lippen, gezicht, of keel
- Netelroos of huiduitslag
- Misselijkheid of braken
- Buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

**Zeer vaak** (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling/gevoeligheid in de oksel
- Verminderde eetlust (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Prikkelbaarheid/huilen (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Hoofdpijn
- Slaperigheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Misselijkheid
- Braken
- Spierpijn, gewrichtspijn en stijfheid
- Pijn of zwelling op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)
- Zich erg moe voelen
- Koude rillingen
- Koorts

**Vaak** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Huiduitslag
- Huiduitslag of netelroos op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)

**Soms** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeuk op de injectieplaats
- Duizeligheid
- Maagpijn
- Huiduitslag met jeuk en bultjes (netelroos, galbulten) (dit kan optreden vanaf het moment van de injectie en tot ongeveer twee weken na de injectie)

**Zelden** (kunnen optreden bij tot 1 op de 1.000 gebruikers):

- Tijdelijk hangend gezicht aan één kant (bellverlamming)

- Zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij personen die cosmetica-injecties in het gezicht hebben gehad)
- Afgenomen tastzin of gevoeligheid
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)

**Zeer zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers):

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

#### **Frequentie niet bekend**

- Ernstige allergische reactie, mogelijk met moeite met ademen (anafylaxie)
- Reactie van verhoogde gevoeligheid of intolerantie van het afweersysteem (overgevoeligheid)
- Een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waarin het vaccin is toegediend
- Hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)
- Uitslag als gevolg van externe prikkels zoals hard wrijven, krabben of druk op de huid (mechanische urticaria)
- Huiduitslag met jeuk en bultjes die langer duurt dan 6 weken (chronische urticaria)

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Informatie over opslag, vervaldatum en gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiters.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

**Tabel 1. Samenstelling naar type verpakking**

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1</b>	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses	5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
<b>(50 mcg/50 mcg)/ml dispersie voor injectie</b>			(nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
	Injectieflacon van 5 ml met meerdere doses	10 doses van 0,5 ml of 20 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeran en 12,5 microgram imelasomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeran en 25 microgram imelasomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	(nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Elasomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

Imelasomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor een codon-geoptimaliseerde, pre-fusie-gestabiliseerde conformatievariant van volledige lengte (K983P en V984P) van het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron BA.1) codeert.

De andere stoffen in dit middel zijn SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino}octanoaat), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3 methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

### Hoe ziet Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

#### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen injectieflacon van 2,5 ml of 5 ml met meerdere doses met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte:

10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen flacon voor eenmalig gebruik van 0,5 ml met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons voor eenmalig gebruik

### Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een voorgevulde spuit (van een cyclisch olefinepolymeer) met een zuigerstop en een beschermdop (zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten in elke blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

### **Fabrikanten**

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703 San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spanje

Recipharm Monts  
18 Rue de Montbazon  
37260 Monts, Frankrijk

Moderna Biotech Spain S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

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

Patheon Italia S.p.a.  
Viale G.B. Stucchi, 110  
20900 Monza  
Italië

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

**Lietuva**  
Tel: 88 003 1114

**България**  
Тел: 0800 115 4477

**Luxembourg/Luxemburg**  
Tél/Tel: 800 85 499

**Česká republika**  
Tel: 800 050 719

**Magyarország**  
Tel: 06 809 87488

**Danmark**  
Tlf: 80 81 06 53

**Malta**  
Tel: 8006 5066

**Deutschland**  
Tel: 0800 100 9632

**Nederland**  
Tel: 0800 409 0001

**Eesti**  
Tel: 800 0044 702

**Norge**  
Tlf: 800 31 401

**Ελλάδα**  
Τηλ: 008004 4149571

**Österreich**  
Tel: 0800 909636

**España**  
Tel: 900 031 015

**Polska**  
Tel: 800 702 406

**France**  
Tél: 0805 54 30 16

**Portugal**  
Tel: 800 210 256

**Hrvatska**  
Tel: 08009614

**România**  
Tel: 0800 400 625

**Ireland**  
Tel: 1800 800 354

**Slovenija**  
Tel: 080 083082

**Ísland**  
Sími: 800 4382

**Slovenská republika**  
Tel: 0800 191 647

**Italia**  
Tel: 800 928 007

**Suomi/Finland**  
Puh/Tel: 0800 774198

**Κύπρος**  
Τηλ: 80091080

**Sverige**  
Tel: 020 10 92 13

**Latvija**  
Tel: 80 005 898

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Tel: 0800 085 7562

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op**

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiters in verschillende talen te verkrijgen,



of open de URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiters zijn beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed worden geregistreerd.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses, met een blauwe flip-offdop)

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.

Injectieflacons worden in de vriezer bewaard bij -50 °C tot -15 °C.

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen vijf (5) of tien (10) doses (van 0,5 ml) worden opgetrokken, afhankelijk van de grootte van de flacon. Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen tien (10) of twintig (20) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken, afhankelijk van de grootte van de flacon.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam



Spikevax 0,1 mg/ml of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 2). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 2. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

**Instructies na ontdooien**

**Onaangeprikte injectieflacon**

**Maximumtijden**

- 30

Koelkast  
binnen 9 maanden  
houdbaarheid  
2 ° tot 8 °C
- 24

Koele (of gekoelde) opslag  
8 ° tot 25 °C
- OF
- 14

Koelkast  
binnen 12 maanden  
houdbaarheid  
2 °C t/m 8 °C
- 24

Koele (of gekoelde) opslag  
8 ° tot 25 °C

**Na onttrekking van de eerste dosis**

**Maximale tijd**

19

uur  
Koelkast of kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

**Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.**

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (injectieflacons voor eenmalig gebruik)

Enmaal ontdooit is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en voordat er vaccin wordt opgetrokken. Laat elke injectieflacon voor eenmalig gebruik voor gebruik ontdooien volgens onderstaande instructies. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik of doos met 10 injectieflacons mag worden ontdooit in de koelkast of bij kamertemperatuur (tabel 3).

**Tabel 3. Ontdooi-instructies voor injectieflacons voor eenmalig gebruik en doosje, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooitijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon voor eenmalig gebruik	2 °C tot 8 °C	45 minuten	15 °C tot 25 °C	15 minuten
Doosje	2 °C tot 8 °C	1 uur en 45 minuten	15 °C tot 25 °C	45 minuten

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet de injectieflacon vóór toediening nog ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur worden bewaard.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (25 microgram elasomeraan en 25 microgram imelasomeraan) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Tijdens bewaring de blootstelling aan kamerlicht tot een minimum beperken en de blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht vermijden.

Ontdooi vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje zelf (tabel 4). Als u de spuit in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur.

**Tabel 4. Ontdooi-instructies voor Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 voorgevulde spuiten en doosjes voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooi-tijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is. Indien de productnaam Spikevax 50 microgram of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

### *Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop van de spuit door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.
- Na ontdooien niet opnieuw invriezen.

### Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Dosering en schema

#### *Personen van 12 jaar en ouder*

De dosis van 0,5 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt ten minste 3 maanden na de meest recente vorige dosis van een COVID-19-vaccin toegediend.

#### *Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar*

De dosis van 0,25 ml Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wordt ten minste 3 maanden na de meest recente vorige dosis van een COVID-19-vaccin toegediend.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische respons na de toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1.

Personen dienen te worden geobserveerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende ten minste 15 minuten na vaccinatie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het beoordelen van de gelijktijdige toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 met andere vaccins. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

### Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltapier van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

## Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

### Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### *Voorgevulde spuiten*

Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner). Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop. Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening. Dien de gehele dosis intramusculair toe. Werp de spuit na gebruik weg. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5  
(50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie  
Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5  
25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie  
Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5  
25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit  
COVID-19-mRNA-vaccin  
elasomeran/davesomeran**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een vaccin dat wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het wordt gegeven aan volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden. De werkzame stof in Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is mRNA die het SARS-CoV-2-spike-eiwit codeert. De mRNA is ingebed in SM-102-lipidenanodeeltjes.

Aangezien Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 het virus niet bevat, kan het u geen COVID-19 geven.

### **Hoe werkt het vaccin?**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 stimuleert het natuurlijke afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem). Het vaccin werkt door ervoor te zorgen dat het lichaam bescherming (antilichamen) produceert tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 maakt gebruik van een stof die 'messenger ribonucleic acid' (mRNA, ofwel boodschapper-RNA) heet en die instructies bevat die cellen in het lichaam kunnen gebruiken om het spike-eiwit dat ook op het virus zit, te maken. De cellen maken dan antilichamen aan tegen het spike-eiwit om het virus te helpen bestrijden. Dit draagt bij aan uw bescherming tegen COVID-19.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag dit middel niet toegediend krijgen als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 toegediend krijgt als u:

- in het verleden een ernstige, levensbedreigende **allergische** reactie had na injectie van een ander vaccin of nadat u Spikevax (origineel) had gekregen
- een erg zwakke of niet goed werkend afweersysteem heeft
- u ooit bent flauwgevallen na een injectie met een naald
- een bloedingsstoornis heeft
- hoge koorts of een ernstige infectie heeft; u kunt de vaccinatie echter wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft.
- een ernstige ziekte heeft
- angstgevoelens krijgt door een injectie

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Spikevax (zie rubriek 4).

Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen gezien met een fatale afloop.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 krijgt.

### Erger worden van klachten van capillaireleksyndroom (CLS)

Na vaccinatie met Spikevax (origineel) zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillaireleksyndroom erger werden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder aanvallen met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 aan u wordt toegediend.

### Duur van de bescherming

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat de derde dosis van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 niet iedereen beschermt die het vaccin krijgt. Het is niet bekend hoe lang u beschermd blijft.

### Kinderen

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 kan

invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de werking van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5.

### **Personen bij wie het afweersysteem minder goed werkt**

De werkzaamheid van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is wellicht lager bij mensen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt. In dergelijke gevallen moet u de fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Daarnaast moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin ontvangt. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Omdat de twee producten alleen verschillen wat betreft het spike-eiwit in het vaccin, en ze geen klinisch belangrijke verschillen vertonen, kan Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 tijdens het geven van borstvoeding.

Het vaccin zal echter naar verwachting geen invloed hebben op een pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Gegevens van vrouwen die na ontvangst van Spikevax (origineel) borstvoeding gaven, hebben geen risico op bijwerkingen aangetoond bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na de vaccinatie. Wacht totdat de effecten van het vaccin uitgewerkt zijn voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

### **Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

**Tabel 1. Dosering van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5**

<b>Leeftijd(en)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Extra aanbevelingen</b>
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe.  Als een kind één eerdere dosis Spikevax heeft gekregen, dient één dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

**Tabel 2. Dosering van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 voor immuungecompromitteerde personen**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in een spier (intramusculaire injectie) in uw bovenarm.

**Na elke injectie van het vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige minimaal 15 minuten toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.



#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek **dringend** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- Gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- Veranderingen in uw hartslag
- Kortademigheid
- Piepende ademhaling
- Zwelling van lippen, gezicht, of keel
- Netelroos of huiduitslag
- Misselijkheid of braken
- Buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

**Zeer vaak** (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling/gevoeligheid in de oksel
- Verminderde eetlust (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Prikkelbaarheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Hoofdpijn
- Slaperigheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Misselijkheid
- Braken
- Spierpijn, gewrichtspijn en stijfheid
- Pijn of zwelling op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)
- Zich erg moe voelen
- Koude rillingen
- Koorts

**Vaak** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Huiduitslag
- Huiduitslag of netelroos op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)

**Soms** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeuk op de injectieplaats
- Duizeligheid
- Maagpijn
- Huiduitslag met jeuk en bultjes (netelroos, galbulten) (dit kan optreden vanaf het moment van de injectie en tot ongeveer twee weken na de injectie)

**Zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Tijdelijk hangend gezicht aan één kant (bellverlamming)
- Zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij personen die cosmetica-injecties in het gezicht hebben gehad)
- Afgenomen tastzin of gevoeligheid
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)

**Zeer zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

#### **Frequentie niet bekend**

- Ernstige allergische reactie, mogelijk met moeite met ademen (anafylaxie)
- Reactie van verhoogde gevoeligheid of intolerantie van het afweersysteem (overgevoeligheid)
- Een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waarin het vaccin is toegediend
- Hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)
- Uitslag als gevolg van externe prikkels zoals hard wrijven, krabben of druk op de huid (mechanische urticaria)
- Huiduitslag met jeuk en bultjes die langer duurt dan 6 weken (chronische urticaria)

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Informatie over opslag, vervaldatum en gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

**Tabel 3. Samenstelling naar type verpakking**

<b>Sterkte</b>	<b>Verpakking</b>	<b>Dosis (doses)</b>	<b>Samenstelling</b>
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 mcg/50 mcg)/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses	5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
			Eén dosis (0,25 ml) bevat 12,5 microgram elasomeraan en 12,5 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 mcg/25 mcg dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Elasomeraan is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (origineel) coderen.

Davesomeraan is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron BA.4 en BA.5) coderen. De S-eiwitten van de omicron-variantlijnen BA.4 en BA.5 van SARS-CoV-2 zijn identiek.

De andere stoffen in dit middel zijn SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino}octanoaat), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3 methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

### **Hoe ziet Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen injectieflacon met meerdere doses met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen flacon voor eenmalig gebruik met een rubberen stop en blauwe flip-offdop van kunststof met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 flacons voor eenmalig gebruik. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met plunjerstop en een beschermdop (zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootte: 10 voorgevulde spuiten

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

**Fabrikanten**

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703 San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spanje

Moderna Biotech Spain S.L.  
C/ Julián Camarillo n° 31  
28037 Madrid  
Spanje

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

Patheon Italia S.p.a.  
Viale G.B. Stucchi, 110  
20900 Monza  
Italië

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: 0800 81 460

**Lietuva**

Tel: 88 003 1114

**България**

Тел: 0800 115 4477

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: 800 85 499

**Česká republika**

Tel: 800 050 719

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op**

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen,



of open de URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

-----

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed worden geregistreerd.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (50 microgram/50 microgram)/ml dispersie voor injectie (injectieflacon met meerdere doses met een blauwe flip-offdop)

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.

Injectieflacons worden in de vriezer bewaard bij -50 °C tot -15 °C.

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen vijf (5) doses (van 0,5 ml) of maximaal tien (10) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 4). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 4. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**


Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

### Instructies na ontdooien

#### Onaangeprikte injectieflacon

**30**  
dagen

Maximumtijden  
Koelkast  
binnen 9 maanden  
houdbaarheid  
2 ° tot 8 °C



**24**  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8 ° tot 25 °C

OF

**14**  
dagen

Koelkast  
binnen 12 maanden  
houdbaarheid  
2 °C tot 8 °C


**24**  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
8 ° tot 25 °C

#### Na onttrekking van de eerste dosis

**19**  
uur

Maximale tijd  
Koelkast of  
kamertemperatuur



De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

**Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.**

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOIT het ontdooid vaccin opnieuw invriezen**

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies. Elke flacon voor eenmalig gebruik of doos met 10 flacons moet in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid (tabel 5).

**Tabel 5. Ontdooi-instructies voor flacons voor eenmalig gebruik en doosjes, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon voor eenmalig gebruik	2 – 8	45 minuten	15 – 25	15 minuten
Doosje	2 – 8	1 uur 45 minuten	15 – 25	45 minuten

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet elke injectieflacon vóór toediening gedurende ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 25 microgram/25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan een (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (25 microgram elasomeraan en 25 microgram davesomeraan) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Tijdens bewaring de blootstelling aan kamerlicht tot een minimum beperken en de blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht vermijden.

Ontdooi vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 2 voorgevulde spuiten) of in het doosje zelf (tabel 6).

**Tabel 6. Ontdooi-instructies voor Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 voorgevulde spuiten, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is. Indien de productnaam Spikevax 50 microgram is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

*Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.



- Dien de gehele dosis intramusculair toe.
- Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Dosering en schema

**Tabel 7. Toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe.  Als een kind één eerdere dosis Spikevax heeft gekregen, dient één dosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de gevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

**Tabel 8. Dosering van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 voor immuungecompromitteerde personen**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische respons na de toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5.

Personen dienen te worden geobserveerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende ten minste 15 minuten na vaccinatie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het beoordelen van de gelijktijdige toediening van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 met andere vaccins. Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

### Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

### *Injectieflacons met meerdere doses*

### Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

**Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:**

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### *Voorgevulde spuiten*

Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner). Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop. Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening. Dien de gehele dosis intramusculair toe. Werp de spuit na gebruik weg. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

**Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie**  
**Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie**  
**Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit**  
**COVID-19-mRNA-vaccin**  
andusomeran

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Spikevax XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Spikevax XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Spikevax XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het wordt gegeven aan volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden. De werkzame stof in Spikevax XBB.1.5 is mRNA die het SARS-CoV-2-spike-eiwit codeert. De mRNA is ingebed in SM-102-lipidenanodeeltjes.

Aangezien Spikevax XBB.1.5 het virus niet bevat, kan het u geen COVID-19 geven.

#### Hoe werkt het vaccin?

Spikevax XBB.1.5 stimuleert het natuurlijke afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem). Het vaccin werkt door ervoor te zorgen dat het lichaam bescherming (antilichamen) produceert tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Spikevax XBB.1.5 maakt gebruik van een stof die *'messenger ribonucleic acid'* (mRNA, ofwel boodschapper-RNA) heet en die instructies bevat die cellen in het lichaam kunnen gebruiken om het spike-eiwit dat ook op het virus zit, te maken. De cellen maken dan antilichamen aan tegen het spike-eiwit om het virus te helpen bestrijden. Dit draagt bij aan uw bescherming tegen COVID-19.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

**U mag dit middel niet toegediend krijgen als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.**

#### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax XBB.1.5 toegediend krijgt als u:

- in het verleden een ernstige, levensbedreigende **allergische** reactie had na injectie van een ander vaccin of nadat u Spikevax (origineel) had gekregen
- een erg zwakke of niet goed werkend afweersysteem heeft
- u ooit bent flauwgevallen na een injectie met een naald
- een bloedingsstoornis heeft
- hoge koorts of een ernstige infectie heeft; u kunt de vaccinatie echter wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft.
- een ernstige ziekte heeft
- angstgevoelens krijgt door een injectie

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Spikevax (zie rubriek 4).

Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen gezien met een fatale afloop.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax XBB.1.5 krijgt.

### **Erger worden van klachten van capillaireleksyndroom (CLS)**

Na vaccinatie met Spikevax (origineel) zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillaireleksyndroom erger werden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder aanvallen met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat Spikevax XBB.1.5 aan u wordt toegediend.

### **Duur van de bescherming**

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat de extra dosis van Spikevax XBB.1.5 niet iedereen beschermt die het vaccin krijgt. Het is niet bekend hoe lang u beschermd blijft.

### **Kinderen**

Spikevax XBB.1.5 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Spikevax XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Spikevax XBB.1.5 kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de werking van Spikevax XBB.1.5.

### **Personen bij wie het afweersysteem minder goed werkt**

De werkzaamheid van Spikevax XBB.1.5 is wellicht lager bij mensen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt. In dergelijke gevallen moet u de fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Daarnaast moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin ontvangt. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het

gebruik van Spikevax XBB.1.5 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeboren baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Omdat de twee producten alleen verschillen wat betreft het spike-eiwit in het vaccin, en ze geen klinisch belangrijke verschillen vertonen, kan Spikevax XBB.1.5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax XBB.1.5 tijdens het geven van borstvoeding.

Het vaccin zal echter naar verwachting geen invloed hebben op een pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Gegevens van vrouwen die na ontvangst van Spikevax (origineel) borstvoeding gaven, hebben geen risico op bijwerkingen aangetoond bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Spikevax XBB.1.5 kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na de vaccinatie. Wacht totdat de effecten van het vaccin uitgewerkt zijn voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

### Spikevax XBB.1.5 bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe wordt dit middel toegediend?

**Tabel 1. Dosering van Spikevax XBB.1.5**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe.  Als een kind één eerdere dosis van een Spikevax-vaccin heeft gekregen, dient één dosis Spikevax XBB.1.5 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax XBB.1.5 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
		dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

**Tabel 2. Dosering van Spikevax XBB.1.5 voor immuungecompromitteerde personen**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in een spier (intramusculaire injectie) in uw bovenarm.

**Na** elke injectie van het vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige minimaal **15 minuten** toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek **dringend** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- Gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- Veranderingen in uw hartslag
- Kortademigheid
- Piepende ademhaling
- Zwelling van lippen, gezicht, of keel
- Netelroos of huiduitslag
- Misselijkheid of braken
- Buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

**Zeer vaak** (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling/gevoeligheid in de oksel
- Verminderde eetlust (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Prikkelbaarheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Hoofdpijn
- Slaperigheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Misselijkheid
- Braken
- Spierpijn, gewrichtspijn en stijfheid
- Pijn of zwelling op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)
- Zich erg moe voelen
- Koude rillingen
- Koorts

**Vaak** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Huiduitslag
- Huiduitslag of netelroos op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)

**Soms** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeuk op de injectieplaats
- Duizeligheid
- Maagpijn
- Huiduitslag met jeuk en bultjes (netelroos, galbulten) (dit kan optreden vanaf het moment van de injectie en tot ongeveer twee weken na de injectie)

**Zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Tijdelijk hangend gezicht aan één kant (bellverlamming)
- Zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij personen die cosmetica-injecties in het gezicht hebben gehad)
- Afgenomen tastzin of gevoeligheid
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)

**Zeer zelden** (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

**Frequentie niet bekend**

- Ernstige allergische reactie, mogelijk met moeite met ademen (anafylaxie)
- Reactie van verhoogde gevoeligheid of intolerantie van het afweersysteem (overgevoeligheid)
- Een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waarin het vaccin is toegediend
- Hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)
- Uitslag als gevolg van externe prikkels zoals hard wrijven, krabben of druk op de huid (mechanische urticaria)
- Huiduitslag met jeuk en bultjes die langer duurt dan 6 weken (chronische urticaria)



## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Informatie over opslag, vervaldatum en gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Tabel 3. Samenstelling naar type verpakking

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
<b>Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses	5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).  Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 mcg dispersie voor injectie</b>	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 mcg dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit</b>	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml  Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram andusomeran, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
			SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Andusomeran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro* transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (omicron XBB.1.5) coderen.

De andere stoffen in dit middel zijn SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{2-hydroxyethyl}[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino}octanoaat), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3 methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

### Hoe ziet Spikevax XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

#### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax XBB.1.5 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen injectieflacon met meerdere doses met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie

Spikevax XBB.1.5 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen flacon voor eenmalig gebruik met een rubberen stop en blauwe flip-offdop van kunststof met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootten:

1 flacon voor eenmalig gebruik

10 flacons voor eenmalig gebruik

Elke injectieflacon bevat 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax XBB.1.5 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinepolymeer) met plunjerstop en een beschermdop (zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in 1 doorzichtige blisterverpakking met 1 voorgevulde spuit of 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

10 voorgevulde spuiten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spanje

## **Fabrikanten**

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Paseo de Europa, 50  
28703 San Sebastián de los Reyes  
Madrid  
Spanje

Moderna Biotech Spain S.L.  
C/ Julián Camarillo nº 31  
28037 Madrid  
Spanje

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.  
Calle Julián Camarillo nº35  
28037 Madrid  
Spanje

Patheon Italia S.p.A.  
2 Trav. SX Via Morolense 5  
03013 Ferentino (FR)  
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### **België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: 0800 81 460

### **Lietuva**

Tel: 88 003 1114

### **България**

Тел: 0800 115 4477

### **Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: 800 85 499

### **Česká republika**

Tel: 800 050 719

### **Magyarország**

Tel: 06 809 87488

### **Danmark**

Tlf: 80 81 06 53

### **Malta**

Tel: 8006 5066

### **Deutschland**

Tel: 0800 100 9632

### **Nederland**

Tel: 0800 409 0001

### **Eesti**

Tel: 800 0044 702

### **Norge**

Tlf: 800 31 401

### **Ελλάδα**

Τηλ: 008004 4149571

### **Österreich**

Tel: 0800 909636

### **España**

Tel: 900 031 015

### **Polska**

Tel: 800 702 406

### **France**

Tél: 0805 54 30 16

### **Portugal**

Tel: 800 210 256

### **Hrvatska**

Tel: 08009614

### **România**

Tel: 0800 400 625

**Ireland**  
Tel: 1800 800 354

**Ísland**  
Sími: 800 4382

**Italia**  
Tel: 800 928 007

**Κύπρος**  
Τηλ: 80091080

**Latvija**  
Tel: 80 005 898

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op**

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen,



of open de URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed worden geregistreerd.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacon met meerdere doses met een blauwe flip-offdop)

Spikevax XBB.1.5 moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Spikevax XBB.1.5 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.

Injectieflacons worden in de vriezer bewaard bij  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen vijf (5) doses (van 0,5 ml) of maximaal tien (10) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax XBB.1.5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 4). Als u de injectieflacon in de koelkast heeft laten ontdooien, laat u deze voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten staan bij kamertemperatuur.

**Tabel 4. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	$2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 uur en 30 minuten	$15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 uur

### Instructies na ontdooien

**Onaangeprikte injectieflacon**

**Maximumtijden**

30  
dagen

Koelkast  
binnen 9 maanden  
houdbaarheid  
 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

24  
uur


Koele (of gekoelde)  
opslag  
 $8\text{ }^{\circ}$  tot  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

14  
dagen

Koelkast  
binnen 12 maanden  
houdbaarheid  
 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

24  
uur

Koele (of gekoelde)  
opslag  
 $8\text{ }^{\circ}$  tot  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$



**Na onttrekking van de eerste dosis**


**Maximale tijd**

19  
uur

Koelkast of  
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  en  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.



Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.  
**De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.**

Zodra de injectieflacon is aangeprik om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

**NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen**

### Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

Eenmaal ontdooit is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax XBB.1.5 is. Als de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en de productnaam Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies. Elke flacon voor eenmalig gebruik of doos met 10 flacons moet in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid (tabel 5).

**Tabel 5. Ontdooi-instructies voor flacons voor eenmalig gebruik en doosjes, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon voor eenmalig gebruik	2 – 8	45 minuten	15 – 25	15 minuten
Doosje	2 – 8	1 uur 45 minuten	15 – 25	45 minuten

Indien de injectieflacons worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C moet elke injectieflacon vóór toediening gedurende ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) worden bewaard.

Spikevax XBB.1.5 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan een (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax XBB.1.5 wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (50 microgram andusomeran) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Tijdens bewaring de blootstelling aan kamerlicht tot een minimum beperken en de blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht vermijden.

Ontdooi vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte) of in het doosje zelf (tabel 6).

**Tabel 6. Ontdooi-instructies voor Spikevax XBB.1.5 voorgevulde spuiten, voorafgaand aan gebruik**

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Voorgevulde spuit in blisterverpakking	2 – 8	55	15 – 25	45
Doosje	2 – 8	155	15 – 25	140

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax XBB.1.5 is. Indien de productnaam Spikevax 50 microgram, Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 is, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

#### *Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten*

- Laat elke voorgevulde spuit voorafgaand aan toediening gedurende 15 minuten liggen bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C).
- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax XBB.1.5 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop van de spuit door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.
- Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Dosering en schema

**Tabel 7. Toediening van Spikevax XBB.1.5**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe.  Als een kind één eerdere dosis Spikevax heeft gekregen, dient één dosis Spikevax XBB.1.5 te

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
		worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax XBB.1.5 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

**Tabel 8. Dosering van Spikevax XBB.1.5 voor immuungecompromitteerde personen**

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

\* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische respons na de toediening van Spikevax XBB.1.5.

Personen dienen te worden geobserveerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende ten minste 15 minuten na vaccinatie.



Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het beoordelen van de gelijktijdige toediening van Spikevax XBB.1.5 met andere vaccins. Spikevax XBB.1.5 mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

### Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

### *Injectieflacons met meerdere doses*

**Toediening**


Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

**Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:**

- te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit
- het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



### *Voorgevulde spuiten*

Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner). Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop. Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening. Dien de gehele dosis intramusculair toe. Werp de spuit na gebruik weg. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

#### **BIJLAGE IV**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor elasomeran (Spikevax), elasomeran/imelasomeran (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5) en andusomeran (Spikevax XBB.1.5), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien het beschikbare bewijs over chronische urticaria op basis van de literatuur, spontane meldingen, met inbegrip van sommige gevallen met een nauw tijdsverband, en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, meent het PRAC dat een causaal verband tussen elasomeran, elasomeran/imelasomeran, elasomeran/davesomeran en andusomeran en chronische urticaria op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die elasomeran, elasomeran/imelasomeran, elasomeran/davesomeran en andusomeran bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor elasomeran (Spikevax), elasomeran/imelasomeran (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5) en andusomeran (Spikevax XBB.1.5) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) elasomeran (Spikevax), elasomeran/imelasomeran (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5) en andusomeran (Spikevax XBB.1.5) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen