

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava glede na jakost in vrsto vsebnika

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava odmerka
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje	večodmerna viala (rdeča odstranljiva zaporka)	največ 10 odmerkov, vsak po 0,5 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 100 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNA (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
		največ 20 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,25 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNA (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje	večodmerna viala (modra odstranljiva zaporka)	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNA (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
		največ 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,25 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNA (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNA (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
bela do belkasta disperzija (pH: 7,0–8,0)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, pri osebah, starih 6 mesecev in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Glejte preglednico 2 za odmerjanje po jakostih cepiva Spikevax in vrsti cepljenja.

Preglednica 2. Odmerjanje cepiva Spikevax za primarno serijo cepljenja, tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah in poživitvene odmerke

Jakost	Vrsta cepljenja	Starost(i)	Odmerek	Priporočila
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje	primarna serija cepljenja	osebe, stare 12 let in več	2 (dva) odmerka (po 0,5 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 100 mikrogramov mRNK)	Priporočljivo je, da se drugi odmerek da 28 dni po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
		otroci, stari od 6 let do 11 let	2 (dva) odmerka (po 0,25 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK, kar je polovični odmerek primarnega odmerka pri osebah, starih 12 let in več)	
	tretji odmerek pri hudo imunokompromit iranih osebah	osebe, stare 12 let in več	1 (en) odmerek po 0,5 ml, ki vsebuje 100 mikrogramov mRNK	

Jakost	Vrsta cepljenja	Starost(i)	Odmerek	Priporočila
				(glejte poglavji 4.4 in 5.1).
		otroci, stari od 6 let do 11 let	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	
	poživitveni odmerek	osebe, stare 12 let in več	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	Cepivo Spikevax se lahko uporablja kot poživitveni odmerek pri osebah, starih 12 let in več, ki so prejele primarno serijo cepljenja s cepivom Spikevax ali primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali adenovirusnega vektorskega cepiva, in sicer vsaj 3 mesece po zaključku primarne serije cepljenja (glejte poglavje 5.1).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi*	primarno serijo cepljenja†	otroci, stari od 6 let do 11 let	2 (dva) odmerka (po 0,5 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK)	Priporočljivo je, da se drugi odmerek da 28 dni po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
		otroci, stari od 6 mesecev do 5 let	2 (dva) odmerka (po 0,25 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 25 mikrogramov mRNK, kar je polovica primarnega odmerka pri otrocih, starih od 6 let do 11 let)*	
	tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah‡	otroci, stari od 6 let do 11 let	1 (en) odmerek po 0,5 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	Tretji odmerek se lahko da najmanj 28 dni po drugem odmerku

Jakost	Vrsta cepljenja	Starost(i)	Odmerek	Priporočila
		otroci, stari od 6 mesecev do 5 let	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 25 mikrogramov mRNK*	(glejte poglavji 4.4 in 5.1).
	poživitveni odmerek	osebe, stare 12 let in več	1 (en) odmerek po 0,5 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	Cepivo Spikevax se lahko uporablja kot poživitveni odmerek pri osebah, starih 6 let in več, ki so prejele primarno serijo cepljenja s cepivom Spikevax, ali primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali adenovirusnega vektorskega cepiva, vsaj 3 mesece po zaključku primarne serije cepljenja (glejte poglavje 5.1).
		otroci, stari od 6 let do 11 let	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 25 mikrogramov mRNK*	

*Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.

†Za primarno serijo cepljenja za osebe, stare 12 let in več, je treba uporabiti vialo z jakostjo 0,2 mg/ml.

‡Za tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah, starih 12 let in več, je treba uporabiti vialo z jakostjo 0,2 mg/ml.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri osebah, starih 65 let ali več, ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti, pri dojenčkih in majhnih otrocih pa anterolateralni del stegna.

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva Spikevax ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri osebah, ki so prejele cepivo Spikevax, so poročali o anafilaksiji. Vedno morata biti takoj na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor v primeru pojava anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

Priporočamo pozorno spremljanje vsaj 15 minut po cepljenju. Osebam, ki so doživele anafilaksijo po prejemu prvega odmerka cepiva Spikevax, se ne sme dati nadaljnjih odmerkov cepiva.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis.

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom (glejte poglavje 4.8).

Razpoložljivi podatki kažejo, da v večini primerov pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego in prišlo je do primerov s smrtnim izidom.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, zasoplost ali palpitanje.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z injekcijsko iglo pride do reakcij, povezanih s tesnobo, kamor spadajo tudi vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventiliranje ali s stresom povezane reakcije. Pomembno je, da se uporabljajo previdnostni ukrepi, ki preprečijo poškodbe v primeru omedlevanja.

Sočasna bolezen

Cepljenje oseb s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutno okužbo je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru blažje okužbe in/ali blago zvišane temperature.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Podobno kot pri drugih intramuskularnih injicijah je treba osebam, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ter osebam s trombocitopenijo ali katero koli motnjo koagulacije (kot denimo hemofilijo) cepivo dajati previdno, saj lahko po intramuskularnem injiciranju pri teh osebah pride do krvavenja ali podplutb.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom Spikevax so poročali o nekaj primerih izbruha sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome). Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome CLS, da se bolezen takoj prepozna in začne zdraviti. Pri osebah z anamnezo CLS je treba cepljenje načrtovati v sodelovanju z ustreznimi zdravniki specialisti.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo omogoča cepivo, je neznano, saj ga še vedno določajo v okviru kliničnih študij, ki trenutno potekajo.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Osebe morda ne bodo v celoti zaščitene do 14 dni po drugem odmerku. Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Štirivalentno cepivo proti gripi z visokimi odmerki se lahko daje sočasno s cepivom Spikevax.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Cepivo Spikevax se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/otroke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu Spikevax zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otročih. Cepivo Spikevax se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Spikevax nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnost cepiva Spikevax je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30 351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 15 185) ali placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22 831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 let do 64 let, 7520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (92 %), utrujenost (70 %), glavobol (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgiya (46,4 %), mrzlica (45,4 %), navzea/bruhanje (23 %), otekanje/občutljivost pazduhe (19,8 %), zvišana telesna temperatura (15,5 %), otekanje na mestu injiciranja (14,7 %) in rdečina (10 %). Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju. Z višjo starostjo je bila povezana nekoliko nižja pogostnost reakcij po cepljenju.

Na splošno je bila incidenca nekaterih neželenih učinkov v mlajših starostnih skupinah večja: incidenca otekanja/občutljivosti pazduhe, utrujenosti, glavobola, mialgije, artralgiye, mrzlice, navzee/bruhanja in zvišane telesne temperature je bila večja pri osebah, starih od 18 let do < 65 let, kot pri osebah, starih 65 let ali več.

O lokalnih in sistemskih neželenih učinkih so pogosteje poročali po 2. odmerku kot po 1. odmerku.

Mladostniki, stari od 12 let do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze v več delih, ki še poteka v ZDA. Prvi del študije je vključeval 3726 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 2486) ali placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, o katerih so pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (97 %), glavobol (78 %), utrujenost (75 %), mialgija (54 %), mrzlica (49 %), otekanje/občutljivost pazduhe (35 %), artralgiya (35 %), navzea/bruhanje (29 %), otekanje na mestu injiciranja (28 %), eritem na mestu injiciranja (26 %) in zvišana telesna temperatura (14 %).

Ta študija je prešla v odprto študijo 2./3. faze, v kateri je 1346 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 5 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza študije za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax. 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4016 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (n = 3012) ali placebo (n = 1004). V 2. delu ni sodeloval noben udeleženec iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

Najpogostejši neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, po primarni seriji cepljenja (v 2. delu), so bili bolečina na mestu injiciranja (98,4 %), utrujenost (73,1 %), glavobol (62,1 %), mialgija (35,3 %), mrzlica (34,6 %), navzea/bruhanje (29,3 %), otekanje/občutljivost pazduhe (27,0 %), zvišana telesna temperatura (25,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,3 %) in artralgiya (21,3 %).

Protokol študije je bil spremenjen tako, da je obsegal odprto fazo s poživitvenim odmerkom, ki je vključevala 1294 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva

Spikevax vsaj 6 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let

V ZDA in Kanadi izvajajo randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalce slepo študijo 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax. Ta študija je vključevala 10 390 udeležencev, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 7798) ali placebo (n = 2592).

Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev. Ta pediatrična študija je vključevala 6388 udeležencev, starih od 6 mesecev do 5 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 4791) ali placebo (n = 1597). Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

V tej klinični študiji so bili neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, po primarni seriji cepljenja razdražljivost/jok (81,5 %), bolečina na mestu injiciranja (56,2 %), zaspanost (51,1 %), izguba apetita (45,7 %), zvišana telesna temperatura (21,8 %), oteklina na mestu injiciranja (18,4 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (12,2 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 24 mesecev do 36 mesecev, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (76,8 %), razdražljivost/jok (71,0 %), zaspanost (49,7 %), izguba apetita (42,4 %), zvišana telesna temperatura (26,1 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %), oteklina na mestu injiciranja (15,7 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (11,5 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 37 mesecev do 5 let, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (83,8 %), utrujenost (61,9 %), glavobol (22,9 %), mialgija (22,1 %), zvišana telesna temperatura (20,9 %), mrzlica (16,8 %), navzea/bruhanje (15,2 %), otekanje/občutljivost pazduhe (14,3 %), artralgijska (12,8 %), eritem na mestu injiciranja (9,5 %) in oteklina na mestu injiciranja (8,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v več kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom:

- 30 351 odraslih, starih ≥ 18 let,
- 3726 mladostnikov, starih od 12 let do 17 let,
- 4002 otroka, stara od 6 let do 11 let,
- 6388 otrok, starih od 6 mesecev do 5 let,
- in izkušnje po prihodu cepiva na trg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so razvrščeni glede na naslednjo navedbo pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (preglednica 3).

Preglednica 3: Neželeni učinki iz kliničnih študij s cepivom Spikevax in izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in osebah, starih 6 mesecev ali več

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaksija preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit†
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost/jok†
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol zaspanost†
	občasni	omotica
	redki	akutna periferna ohromelost obraza‡ hipesteziya paresteziya
Srčne bolezni	zelo redki	miokarditis perikarditis
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea/bruhanje
	pogosti	driska
	občasni	bolečine v trebuhu§
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija¶
	neznana pogostnost	multiformni eritem fizikalna urtikarija kronična urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija artralgija
Motnje reprodukcije in dojk	neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev#
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja utrujenost mrzlica zvišana telesna temperatura otekanje na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja
	pogosti	urtikarija na mestu injiciranja izpuščaj na mestu injiciranja zapoznela reakcija na mestu injiciranja ♠
	občasni	srbečica na mestu injiciranja
	redki	otekanje obraza♥
	neznana pogostnost	obsežna oteklina cepljene okončine

*Limfadenopatija je bila zabeležena kot limfadenopatija pazduhe na strani injiciranja. V nekaterih primerih so bile prizadete druge bezgavke (npr. vratne, supraklavikularne)

†Opaženo pri pediatrični populaciji (starost od 6 mesecev do 5 let).

‡Med obdobjem varnostnega spremljanja so o akutni periferni ohromelosti obraza (ali paralizi) poročali trije udeleženci v skupini, cepljeni s cepivom Spikevax, in en udeleženec v skupini, cepljeni s placebom. Do omenjenega neželenega učinka je pri udeležencih v skupini, cepljeni s cepivom, prišlo 22 dni, 28 dni oziroma 32 dni po 2. odmerku.

§Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 6 let do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax in 0 % v skupini s placebom.

¶Urtikarijo so opazili tako z akutnim nastopom (v nekaj dneh po cepljenju) kot z zapoznelim nastopom (do približno dva tedna po cepljenju).

#Večina primerov se ni zdela resna in bili so začasni.

♣Mediani čas do pojava je bil 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediano trajanje je bilo 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

♥Prišlo je do dveh resnih neželenih učinkov otekanja obraza pri prejemnikih cepiva z anamnezo injiciranja dermatoloških polnil. Do otekanja je prišlo 1. oziroma 3. dan glede na dan cepljenja.

Reakcije po cepljenju in varnostni profil pri 343 udeležencih, ki so prejeli cepivo Spikevax in ki so bili na začetku raziskave seropozitivni na SARS-CoV-2, so bili primerljivi z reakcijami po cepljenju in varnostnim profilom pri udeležencih, ki so bili ob izhodišču seronegativni na SARS-CoV-2.

Odrasli (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) primarne serije cepljenja s cepivom Spikevax. V odprti fazi te študije je 167 udeležencev od teh udeležencev prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka primarne serije cepljenja. Profil aktivno zbranih neželenih učinkov za poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) je bil podoben tistemu po drugem odmerku v primarni seriji cepljenja.

Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT – solid organ transplant), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo poživitveni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku (četrti odmerek pri cepivih mRNA in tretji odmerek pri cepivih, ki niso cepiva mRNA).

Reaktogenost je bila skladna z znanim profilom cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ni bilo nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Spikevax je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili presežno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95-% IZ: 1,299; 1,333) dodatnih primerov miokarditisa pri 12-letnih do 29-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je bilo v 28 dneh po drugem odmerku 1,88 (95-% IZ: 0,956; 2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16-letnih do 24-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#), in navedejo tudi številko serije (»Lot«) zdravila, če je ta na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in zdravljenje morebitnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti COVID-19, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

Cepivo Spikevax (elasomeran) vsebuje mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNK kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, ki je modificiran z 2 substitucijama prolina v domeni heptadne ponovitve 1 (S-2P), s čimer se protein bodice stabilizira v prefuzijski konformaciji. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavke, ki ga drenirajo, privzamejo lipidni nanodelec in tako vnesejo zaporedje mRNK v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNK ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom ter se ne podvaja. Izraža se prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi. Izraženi, na membrano vezani protein bodice virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuj antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost

Klinična učinkovitost pri odraslih

Študija pri odraslih je bila randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 3. faze (NCT04470427), iz katere so bile izključene imunokompromitirane osebe ali osebe, ki so v obdobju 6 mesecev pred študijo prejele imunosupresive, nosečnice ali osebe z znano anamnezo okužbe z virusom SARS-CoV-2. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Cepiva proti gripi so bila lahko dana 14 dni pred ali po katerem koli odmerku cepiva Spikevax. Sodelujoči so smeli prejeti izdelke iz krvi/plazme ali imunoglobuline najmanj 3 mesece pred študijo, da so lahko prejeli placebo ali cepivo Spikevax.

Skupno 30 351 udeležencev so mediani čas 92 dni (razpon: 1–122) spremljali glede razvoja bolezni COVID-19.

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28 207 udeležencev, ki so prejeli cepivo Spikevax (n = 14 134) ali placebo (n = 14 073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen. Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % Afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starost udeležencev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. 98 % oseb je prejelo drugi odmerek od 25 dni do 35 dni po 1. odmerku (kar ustreza od -3 do +7 dni okrog intervala 28 dni).

Primere COVID-19 so potrdili z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT PCR - reverse transcriptase polymerase chain reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presojo. Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v preglednici 4.

Preglednica 4: Analiza učinkovitosti cepiva: potrjen COVID-19[#] ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – PPS

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-% IZ)*
	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	
Skupaj (≥ 18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 do < 75	2953	4	5586	2864	22	31 744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41 968	100 % (NE, 100)

[#] COVID-19: simptomatski COVID-19, ki zahteva pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po 2. odmerku.

*Učinkovitost cepiva in 95-% interval zaupanja (IZ) pri stratificiranem Coxovem modelu proporcionalnega tveganja.

**IZ ni prilagojen za multipliciteto. Statistične analize, prilagojene glede na multipliciteto, so bile izvedene v vmesni analizi na osnovi manj primerov COVID-19, o katerih na tem mestu ne poročamo.

Med vsemi udeleženci iz populacije PPS v skupini s cepivom niso poročali o primerih hude bolezni COVID-19, v skupini s placebom pa so poročali o 30 od 185 (16 %) primerih. Od 30 udeležencev s hudo boleznijo jih je bilo 9 hospitaliziranih, 2 od njih pa sta bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego. Večina preostalih hudih primerov je izpolnila le merilo nasičenosti s kisikom (SpO₂) za hudo bolezen (≤ 93 % na sobnem zraku).

Učinkovitost cepiva Spikevax pri preprečevanju COVID-19, ne glede na predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 (kar se določi s pomočjo serologije ob izhodišču in s testiranjem vzorca brisa nosnega dela žrela), od 14. dne po 2. odmerku je znašala 93,6 % (95-% IZ: 88,6; 96,5).

Poleg tega je analiza podskupin primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazala podobne ocene dogodka učinkovitosti ne glede na spol, etnično skupino in tudi pri udeležencih s sočasnimi boleznimi, povezanimi z visokim tveganjem za hud COVID-19.

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) cepiva Spikevax kot primarno serijo cepljenja. V odprti fazi je 149 udeležencev od teh udeležencev (nabor po protokolu) prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka v primarni seriji cepljenja. Pokazalo se je, da en poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) povzroči geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR - geometric mean fold rise) nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z nevtralizirajočimi protitelesi pred poživitvenim odmerkom za 12,99 (95-% IZ: 11,04; 15,29). GMFR nevtralizirajočih protiteles ob primerjavi vrednosti 28 dni po drugem odmerku (primarna serija cepljenja) z 28 dnevi po poživitvenem odmerku je bil 1,53 (95-% IZ: 1,32; 1,77).

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarni seriji cepljenja z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih

Varnost in imunogenost heterolognega poživitvenega cepljenja s cepivom Spikevax so preučevali v študiji na pobudo raziskovalca pri 154 udeležencih. Najkrajši časovni interval med primarno serijo cepljenja proti COVID-19 s cepivom na podlagi vektorja ali RNK in poživitvenim cepljenjem s cepivom Spikevax je bil 12 tednov (razpon: 12 tednov do 20,9 tedna). Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili 1 dan pred dajanjem ter na 15. in 29. dan po poživitvenem odmerku. Poživitveni odziv je bil dokazan ne glede na primarno serijo cepljenja.

Na voljo so samo kratkoročni podatki o imunogenosti; dolgotrajna zaščita in imunološki spomin trenutno nista znana.

Varnost in imunogenost sedmih cepiv proti COVID-19 kot tretji (poživitveni) odmerek v Združenem kraljestvu

COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom na pobudo raziskovalca s podskupino za raziskovanje podrobne imunologije. Udeleženci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi minilo vsaj 84 dni od drugega odmerka. Cepivo Spikevax je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga udeleženci dobro prenašali ne glede na primarno serijo cepljenja. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po poživitvenem odmerku.

Nevtralizirajoča protitelesa pred poživitvenim odmerkom in po njem proti različici B.1.617.2 (delta) pri odraslih

Rezultati testa nevtralizacije psevdovirusa (PsVNA - pseudovirus neutralisation assay) proti različici B.1.617.2 (delta), določeni pred poživitvenim odmerkom in na 29. dan po njem, so pokazali, da je dajanje poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (0,25 ml, 50 mikrogramov) pri odraslih povzročilo 17-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles proti različici delta v primerjavi z ravnmi pred poživitvenim odmerkom (GMFR = 17,28; 95-% IZ: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, ki še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti je bila izvedena pri 3181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (n = 2139) bodisi placebo (n = 1042) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat testa RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax, ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa so bili 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po primarni seriji cepljenja s cepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti, v kateri so ocenjevali 50-% nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena po podskupinah imunogenosti po protokolu pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let ($n = 340$), v študiji pri mladostnikih ter pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let ($n = 296$), v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. Razmerje geometričnih sredin (GMR - geometric mean ratio) titrov nevtralizirajočih protiteles pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,08 (95-% IZ: 0,94; 1,24). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,2 % (95-% IZ: -1,8; 2,4). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 12 let do 17 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v študiji z odraslimi. O učinkovitosti 50-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC – geometric mean concentration] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR - seroresponse rate]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 12 let do 17 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 5 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 257 udeležencev s poživitvenim odmerkom v tej študiji in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih (starih ≥ 18 let do ≤ 25 let), ki so predhodno opravili primarno serijo cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

GMR poživitvenega odmerka pri mladostnikih za GMC 29. dne v primerjavi z mladimi odraslimi: GMC 57. dne je bil 5,1 (95-% IZ: 4,5; 5,8), kar ustreza merilom neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667 (1/1,5); točkovna ocena $\geq 0,8$); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -0,8; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Pri 257 udeležencih je bila GMC nAb pred poživitvenim (poživitveni odmerek - 1. dan) 400,4 (95-% IZ: 370,0; 433,4); na 29. dan po poživitvenem odmerku je bila GMC 7172,0 (95-% IZ: 6610,4; 7781,4). GMC po poživitvenem odmerku se je na 29. dan po poživitvenem odmerku povečala približno za 18-krat glede na GMC pred poživitvenim odmerkom, kar dokazuje moč poživitvenega odmerka pri mladostnikih. SRR je bila 100 (95-% IZ: 98,6; 100,0).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča, da o učinkovitosti cepiva sklepamo iz študije pri odraslih.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. Skupno je bilo 4011 udeležencev randomiziranih v razmerju 3 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3497 udeležencih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (n = 2644) bodisi placeba (n = 853) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax, so bili trije primeri COVID-19 (0,1 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa štirje primeri COVID-19 (0,5 %).

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Analiza, v kateri so ocenjevali 50-odstotne nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena v podskupini otrok, starih od 6 let do 11 let (n = 319), v pediatrični študiji in pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 295) v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v tisti študiji, kjer je bila dokazana 93-% učinkovitost. O učinkovitosti 25-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 6 let do 11 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 6 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 95 udeležencev s poživitvenim odmerkom pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

Pri 95 udeležencih je bila GMC na 29. dan po poživitvenem odmerku 5847,5 (95-% IZ: 4999,6; 6839,1). SRR je bila 100 (95-% IZ: 95,9; 100,0). Preučevali so serumske ravni nAb pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v podskupini za imunogenost po protokolu z negativnim statusom SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom in primerjavo s tistimi pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let). GMR poživitvenega odmerka za GMC 29. dne v primerjavi z GMC 57. dne pri mladih odraslih je bilo 4,2 (95-% IZ: 3,5; 5,0), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -3,5; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča sklepanje o učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva. Hiter odziv s priklicem, viden v 4 tednih po

poživitvenem odmerku, je dokaz dobre pripravljenosti imunskega sistema, ki jo povzroči primarna serija cepljenja s cepivom Spikevax.

Nevtalizirajoča protitelesa proti različici B.1.617.2 (delta) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let
Vzorci seruma iz podskupine za oceno imunogenosti po protokolu (n = 134) iz pediatrične študije, ki je v teku, pridobljeni ob izhodišču in na 57. dan, so bili testirani v PsVNA na podlagi različice B.1.617.2 (delta).

Pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bil GMFR od izhodišča do 57. dneva 81,77 (95-% IZ: 70,38; 95,00) za različico delta (izmerjeno s PsVNA). Poleg tega je merila serološkega odziva izpolnjevalo 99,3 % otrok.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Opravljena je bila študija 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri zdravih otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let. Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev.

Opisna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 21. februarja 2021, je bila izvedena pri 5476 udeležencih, ki so bili stari od 6 mesecev do 5 let in so prejeli dva odmerka (v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (n = 4105) bodisi placebo (n = 1371) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 (t.i. nabor po protokolu za učinkovitost). Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

Mediana dolžina spremljanja učinkovitosti po 2. odmerku je bila 71 dni za udeležence, stare od 2 leti do 5 let, in 68 dni za udeležence, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Učinkovitost cepiva v tej študiji so opazovali v obdobju, ko je bila različica B.1.1.529 (omikron) prevladujoča različica v obtoku.

Učinkovitost cepiva v 2. delu nabora po protokolu za učinkovitost, kar zadeva primere COVID-19 14 dni ali več po 2. odmerku, z uporabo »definicije primera COVID-19 P301« (tj. definicije, uporabljene v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih) je bila 46,4 % (95-% IZ: 19,8; 63,8) za otroke, stare od 2 leti do 5 let, in 31,5 % (95-% IZ: -27,7; 62,0) za otroke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 264; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,014 (95-% IZ: 0,881; 1,167), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR) od izhodišča do 57. dne za te otroke je bil 183,3 (95-% IZ: 164,03; 204,91). Razlika v stopnjah serološkega odziva (SRR) med otroki in mladimi odraslimi je bila -0,4 % (95-% IZ: -2,7 %; 1,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike SRR > -10 %).

Za dojenčke in malčke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 230; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,280 (95-% IZ: 1,115; 1,470), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Razlika v stopnjah SRR med dojenčki/malčki in mladimi odraslimi je bila 0,7 % (95-% IZ: -1,0 %; 2,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %).

V skladu s tem so bila vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti izpolnjena za obe starostni skupini, kar je omogočilo sklepanje o učinkovitosti 25 mikrogramov tako pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, kot pri dojenčkih in malčkih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev (preglednici 5 in 6).

Preglednica 5. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 6 mesecev do 23 mesecev n = 230	od 18 let do 25 let n = 291	od 6 mesecev do 23 mesecev/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ - lower limit of quantification), se nadomestijo z $0,5 \times \text{LLOQ}$. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ - upper limit of quantification), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times \text{LLOQ}$ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Preglednica 6. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 2 leti do 5 let, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 2 leti do 5 let n = 264	od 18 let do 25 let n = 291	od 2 leti do 5 let/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z $0,5 \times \text{LLOQ}$. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times \text{LLOQ}$ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Imunogenost pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo poživitveni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku.

V študiji so ocenili imunogenost z merjenjem nevtralizirajočih protiteles proti psevdovirusu, ki je izražal ancestralni sev SARS-CoV-2 (D614G), in sicer 1 mesec po 2. odmerku, 3. odmerku in poživitvenem odmerku ter do 12 mesecev po zadnjem odmerku v delu A in do 6 mesecev po poživitvenem odmerku v delu B.

Trije odmerki cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so povzročili izboljšane titre nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s stanjem pred 1. odmerkom in po 2. odmerku. Večji delež prejemnikov SOT, ki so prejeli tri odmerke, je dosegel serološki odziv v primerjavi s tistimi, ki so

prejeli dva odmerka. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili pri prejemnikih SOT jeter, ki so dobili tri odmerke, so bile primerljive z odzivi po 2. odmerku, opaženimi pri imunokompetentnih odraslih udeležencih, ki so imeli v izhodišču negativen test na SARS-CoV-2. Odzivi nevtralizirajočih protiteles so bili po 3. odmerku pri prejemnikih SOT ledvic še naprej numerično manjši kot pri prejemnikih SOT jeter. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili en mesec po 3. odmerku, so se ohranile do konca šestih mesecev, pri čemer so ravni protiteles ostale 26-krat višje, stopnja serološkega odziva pa je bila 67-odstotna v primerjavi z izhodiščem.

Četrta (poživitveni) odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je ojačal odziv nevtralizirajočih protiteles pri prejemnikih SOT v primerjavi s stanjem po 3. odmerku, ne glede na prejeta prejšnja cepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ali katera koli kombinacija cepiv, ki vsebujejo mRNA]; vendar pa so imeli prejemniki SOT ledvic numerično manjše odzive nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s prejemniki SOT jeter.

Starejši

Cepljenje s cepivom Spikevax so ocenili pri osebah, starih 6 mesecev in več, vključno s 3768 udeleženci, starimi 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih udeležencih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Spikevax za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Študije splošne toksičnosti so bile izvedene na podganah (te so intramuskularno prejele do 4 odmerke, ki so presegali odmerek za človeka, enkrat na vsaka 2 tedna). Opazili so prehodne in reverzibilne edeme in eriteme na mestu injiciranja ter prehodne in reverzibilne spremembe pri rezultatih laboratorijskih preiskav (vključno s povečanjem števila eozinofilcev, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in fibrinogena). Rezultati kažejo na to, da je možnost toksičnosti za ljudi majhna.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študije genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* so bile izvedene z novo lipidno komponento cepiva (SM-102). Rezultati kažejo na to, da je možnost genotoksičnosti pri ljudeh zelo majhna. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji toksičnosti za razvoj je bilo 0,2 ml formulacije cepiva, ki je vsebovala enako količino mRNK (100 mikrogramov) in drugih sestavin, vključenih v en človeški odmerek cepiva Spikevax, štirikrat intramuskularno dane podganjim samicam: 28 dni in 14 dni pred parjenjem ter na 1. dan in 13. dan brejosti. Odzivi protiteles proti SARS-CoV-2 so bili prisotni pri samicah-materah pred parjenjem in do konca študije na 21. dan laktacije, prav tako pa tudi pri plodovih in potomcih. Prišlo ni do nikakršnih s

cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost in brejost samic, razvoj zarodka, ploda ali potomca ali na razvoj po rojstvu. Podatkov o prehajanju cepiva Spikevax skozi placento ali izločanje v mleko ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)
holesterol

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

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)

trometamol

trometamolijev klorid

ocetna kislina

natrijev acetat trihidrat

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko neodprto vialo s cepivom največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte vialo cepiva, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod pogojem, da se po odtalitvi neodprta viala, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C** in zaščitena pred svetlobo, **porabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodena večodmerna viala (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 19 ur pri temperaturi od 2 °C do 25 °C po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni oziroma 14 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in vključno s 24 urami pri temperaturi od 8 °C do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj. Če se cepivo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko napolnjene injekcijske brizge največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte napolnjene injekcijske brizge, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi napolnjena injekcijska brizga, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne viale)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja večodmerne vial po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih večodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih vial v tekočem stanju do 12 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se viale odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se napolnjene injekcijske brizge odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se napolnjenih injekcijskih brizg ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerne viale

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje

5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in rdečo plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 5 ml.

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje

2,5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml disperzije v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom (prevlečena bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (bromobutilna guma, brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napoljenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Cepivo mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec, z uporabo aseptičnih tehnik, da se tako zagotovi sterilnost disperzije.

Viale in napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Večodmerna viala

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje

Iz ene viala (rdeča odstranljiva zaporka) se lahko vzame največ deset (10) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ dvajset (20) odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Priporočljivo je, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu. Viale ne prebodite več kot 20-krat.

Viala vsebuje dodatno količino, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti največ 10 odmerkov po 0,5 ml ali največ 20 odmerkov po 0,25 ml.

Prepričajte se, da ima viala rdečo odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,2 mg/ml. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 7). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 7. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik
Značaj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14
dni

Hladilnik
Značaj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.

Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz vial z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavržiti.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje

Iz ene viala (modra odstranljiva zaporka) se lahko vzame pet (5) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ 10 odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Priporočljivo je, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Viala vsebuje dodatno količino, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 5 odmerkov po 0,5 ml ali največ 10 odmerkov po 0,25 ml.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 8). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 8. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

30 dni

24 ur
Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C



Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas
Hladilnik ali sobna
temperatura

19 ur

Viala naj bo na temperaturi med
2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas
zavrženja na nalepko viale.
Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.



Vsak odmerek cepiva vzemite iz viala z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.

Cepivo Spikevax je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (50 mikrogramov) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 9). Kadar napolnjeno injekcijsko brizgo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 9. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax 50 mikrogramov. Če je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprost. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1507/001

EU/1/20/1507/002

EU/1/20/1507/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 3. oktober 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje	večodmerna 2,5-ml viala (modra odstranljiva zaporka)	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
	večodmerna 5-ml viala (modra odstranljiva zaporka)	10 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 20 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrograma elasomerana in 12,5 mikrograma imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala (modra odstranljiva zaporka)	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
		Samo za enkratno uporabo.	

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Imelasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
bela do belkasta disperzija (pH: 7,0–8,0)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, pri osebah, starih 6 let in več, ki so predhodno prejele vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let in starejši

Odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml in se daje intramuskularno.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml in se daje intramuskularno.

Med dajanjem cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in zadnjim predhodnim odmerkom cepiva proti COVID-19 mora miniti vsaj 3 mesece.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indicirano samo za osebe, ki so predhodno prejele vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

Za podrobnosti o primarni seriji cepljenja za osebe, stare 6 let in več, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pri otrocih, mlajših od 6 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri osebah, starih 65 let ali več, ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti.

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva Spikevax ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri osebah, ki so prejele cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so poročali o anafilaksiji. Vedno morata biti takoj na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor v primeru pojava anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

Priporočamo pozorno spremljanje vsaj 15 minut po cepljenju. Osebe, ki so doživele anafilaksijo po prejemu predhodnega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), se ne sme dati nadaljnjih odmerkov cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis.

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom (glejte poglavje 4.8).

Razpoložljivi podatki kažejo, da v večini primerov pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego in prišlo je do primerov s smrtnim izidom.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, zasoplost ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z injekcijsko iglo pride do reakcij, povezanih s tesnobo, kamor spadajo tudi vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventiliranje ali s stresom povezane reakcije. Pomembno je, da se uporabljajo previdnostni ukrepi, ki preprečijo poškodbe v primeru omedlevanja.

Sočasna bolezen

Cepljenje oseb s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutno okužbo je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru blažje okužbe in/ali blago zvišane temperature.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Podobno kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba osebam, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ter osebam s trombocitopenijo ali katero koli motnjo koagulacije (kot denimo hemofilijo) cepivo dajati previdno, saj lahko po intramuskularnem injiciranju pri teh osebah pride do krvavenja ali podplutb.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruha sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome). Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome CLS, da se bolezen takoj prepozna in začne zdraviti. Pri osebah z anamnezo CLS je treba cepljenje načrtovati v sodelovanju z ustreznimi zdravniki specialisti.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo omogoča cepivo, je neznano, saj ga še vedno določajo v okviru kliničnih študij, ki trenutno potekajo.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno dajanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 z drugimi cepivi ni bilo proučeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med nosečnostjo še niso na voljo.

Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih

ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Ker so razlike med cepivoma omejene na zaporedje proteina bodice in ni klinično pomembnih razlik v reaktogenosti, se cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar se učinkov na dojene novorojenčke/otroke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otrocih. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30 351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 15 185) ali placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22 831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 let do 64 let, 7520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (92 %), utrujenost (70 %), glavobol (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgiya (46,4 %), mrzlica (45,4 %), navzea/bruhanje (23 %), otekanje/občutljivost pazduhe (19,8 %), zvišana telesna temperatura (15,5 %), otekanje na mestu injiciranja (14,7 %) in rdečina (10 %). Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju. Z višjo starostjo je bila povezana nekoliko nižja pogostnost reakcij po cepljenju.

Na splošno je bila incidenca nekaterih neželenih učinkov v mlajših starostnih skupinah večja: incidenca otekanja/občutljivosti pazduhe, utrujenosti, glavobola, mialgije, artralgiye, mrzlice, navzee/bruhanja in zvišane telesne temperature je bila večja pri osebah, starih od 18 let do < 65 let, kot pri osebah, starih 65 let ali več.

O lokalnih in sistemskih neželenih učinkih so pogosteje poročali po 2. odmerku kot po 1. odmerku.

Mladostniki, stari od 12 let do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze v več delih, ki še poteka v ZDA. Prvi del študije je vključeval 3726 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2486) ali placebo (n = 1240)

(NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, o katerih so pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (97 %), glavobol (78 %), utrujenost (75 %), mialgija (54 %), mrzlica (49 %), otekanje/občutljivost pazduhe (35 %), artralgijska (35 %), navzea/bruhanje (29 %), otekanje na mestu injiciranja (28 %), eritem na mestu injiciranja (26 %) in zvišana telesna temperatura (14 %).

Ta študija je prešla v odprto študijo 2./3. faze, v kateri je 1346 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 5 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza študije za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4016 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 3012) ali placebo (n = 1004). V 2. delu ni sodeloval noben udeleženec iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

Najpogostejši neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, po primarni seriji cepljenja (v 2. delu), so bili bolečina na mestu injiciranja (98,4 %), utrujenost (73,1 %), glavobol (62,1 %), mialgija (35,3 %), mrzlica (34,6 %), navzea/bruhanje (29,3 %), otekanje/občutljivost pazduhe (27,0 %), zvišana telesna temperatura (25,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,3 %) in artralgijska (21,3 %).

Protokol študije je bil spremenjen tako, da je obsegal odprto fazo s poživitvenim odmerkom, ki je vključevala 1294 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 6 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let

V ZDA in Kanadi izvajajo randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalce slepo študijo 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ta študija je vključevala 10 390 udeležencev, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 7798) ali placebo (n = 2592).

Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev. Ta pediatrična študija je vključevala 6388 udeležencev, starih od 6 mesecev do 5 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 4791) ali placebo (n = 1597). Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

V tej klinični študiji so bili neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, po primarni seriji cepljenja razdražljivost/jok (81,5 %), bolečina na mestu injiciranja (56,2 %), zaspanost (51,1 %), izguba apetita (45,7 %), zvišana telesna temperatura (21,8 %), oteklina na mestu injiciranja (18,4 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (12,2 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 24 mesecev do 36 mesecev, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (76,8 %), razdražljivost/jok (71,0 %), zaspanost (49,7 %), izguba apetita (42,4 %), zvišana telesna temperatura (26,1 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %), oteklina na mestu injiciranja (15,7 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (11,5 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 37 mesecev do 5 let, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (83,8 %), utrujenost (61,9 %), glavobol (22,9 %), mialgija (22,1 %), zvišana telesna temperatura (20,9 %), mrzlica (16,8 %), navzea/bruhanje (15,2 %), otekanje/občutljivost pazduhe (14,3 %), artralgijska (12,8 %), eritem na mestu injiciranja (9,5 %) in oteklina na mestu injiciranja (8,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v več kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom:

- 30 351 odraslih, starih ≥ 18 let,
- 3726 mladostnikov, starih od 12 let do 17 let,
- 4002 otroka, stara od 6 let do 11 let,
- 6388 otrok, starih od 6 mesecev do 5 let,
- in izkušnje po prihodu cepiva na trg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so razvrščeni glede na naslednjo navedbo pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (preglednica 2).

Preglednica 2: Neželeni učinki iz kliničnih študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in iz izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in osebah, starih 6 mesecev ali več

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaksija preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit†
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost/jok†
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol zaspanost†
	občasni	omotica
	redki	akutna periferna ohromelost obraza‡ hipestezija parestezija
Srčne bolezni	zelo redki	miokarditis perikarditis
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea/bruhanje
	pogosti	driska
	občasni	bolečine v trebuhu§
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	urtikarija [¶]
	neznana pogostnost	multiformni eritem fizikalna urtikarija kronična urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija artralgija
Motnje reprodukcije in dojk	neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev#
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja utrujenost mrzlica zvišana telesna temperatura otekanje na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja
	pogosti	urtikarija na mestu injiciranja izpuščaj na mestu injiciranja zapoznela reakcija na mestu injiciranja ♠
	občasni	srbečica na mestu injiciranja
	redki	otekanje obraza♥
	neznana pogostnost	obsežna oteklina cepljene okončine

*Limfadenopatija je bila zabeležena kot limfadenopatija pazduhe na strani injiciranja. V nekaterih primerih so bile prizadete druge bezgavke (npr. vratne, supraklavikularne)

†Opaženo pri pediatrični populaciji (starost od 6 mesecev do 5 let).

‡Med obdobjem varnostnega spremljanja so o akutni periferni ohromelosti obraza (ali paralizi) poročali trije udeleženci v skupini, cepljeni s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in en udeleženev v skupini, cepljeni s placebom. Do omenjenega neželenega učinka je pri udeležencih v skupini, cepljeni s cepivom, prišlo 22 dni, 28 dni oziroma 32 dni po 2. odmerku.

§Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 6 let do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in 0 % v skupini s placebom.

¶Urtikarijo so opazili tako z akutnim nastopom (v nekaj dneh po cepljenju) kot z zapoznelim nastopom (do približno dva tedna po cepljenju).

#Večina primerov se ni zdela resna in bili sočasni.

♠Mediani čas do pojava je bil 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediano trajanje je bilo 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

♥Prišlo je do dveh resnih neželenih učinkov otekanja obraza pri prejemnikih cepiva z anamnezo injiciranja dermatoloških polnil. Do otekanja je prišlo 1. oziroma 3. dan glede na dan cepljenja.

Reakcije po cepljenju in varnostni profil pri 343 udeležencih, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in ki so bili na začetku raziskave seropozitivni na SARS-CoV-2, so bili primerljivi z reakcijami po cepljenju in varnostnim profilom pri udeležencih, ki so bili ob izhodišču seronegativni na SARS-CoV-2.

Odrasli (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) primarne serije cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V odprti fazi te študije je 167 udeležencev od teh udeležencev prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka primarne serije cepljenja. Profil aktivno zbranih neželenih učinkov za

poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) je bil podoben tistemu po drugem odmerku v primarni seriji cepljenja.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (poživitveni odmerek)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je imelo profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek. Pogostnost neželenih učinkov po imunizaciji s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bila prav tako podobna ali manjša glede na prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) in glede na drugi odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v primarni seriji cepljenja (100 mikrogramov). Varnostni profil cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (mediana doba spremljanja 113 dni) je bil podoben varnostnemu profilu cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (mediana doba spremljanja 127 dni).

Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT – solid organ transplant), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo poživitveni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku (četrti odmerek pri cepivih mRNA in tretji odmerek pri cepivih, ki niso cepiva mRNA).

Reaktogenost je bila skladna z znanim profilom cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ni bilo nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili presežno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95-% IZ: 1,299; 1,333) dodatnih primerov miokarditisa pri 12-letnih do 29-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je bilo v 28 dneh po drugem odmerku 1,88 (95-% IZ: 0,956; 2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16-letnih do 24-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#), in navedejo tudi številko serije (»Lot«) zdravila, če je ta na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in zdravljenje morebitnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti COVID-19, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

Cepivi Spikevax (elasomeran) in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) vsebujeta mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNK kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, ki je modificiran z 2 substitucijama prolina v domeni heptadne ponovitve 1 (S-2P), s čimer se protein bodice stabilizira v prefuzijski konformaciji. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavke, ki ga drenirajo, privzamejo lipidni nanodelec in tako vnesejo zaporedje mRNK v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNK ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom ter se ne podvaja. Izraža se prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi. Izraženi, na membrano vezani protein bodice virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuj antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost

Imunogenost pri odraslih – po pozitivnem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost pozitivnega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski pozitivni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski pozitivni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Del G študije P205 je ocenil varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, danega kot drugi pozitivni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo cepljenja in pozitivni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) vsaj 3 mesece pred vključitvijo. V delu F študije P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) kot drugi pozitivni odmerek, skupina dela F pa služi kot primerjalna skupina znotraj študije, ki ni sočasna, za skupino dela G za primerjavo med dvema pozitivnima cepivoma, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ko ju dajemo kot drugi pozitivni odmerek.

V tej študiji je analiza primarne imunogenosti temeljila na naboru primarne imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred pozitivnim odmerkom). V primarni analizi sta bila prvotna geometrična sredina titra (GMT - geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 in ustrezni 95-% IZ 6422,3 (5990,1; 6885,7) oziroma 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dni po pozitivnih odmerkih cepiv Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Te GMT predstavljajo razmerje med odzivom cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) proti ancestralnemu sevu SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5-% IZ) je bilo 1,22 (1,08; 1,37), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo neinferiornosti (spodnja meja 97,5-% IZ \geq 0,67).

Ocenjena GMT nevtralizirajočih protiteles proti omikronu BA.1 na 29. dan je bila 2479,9 (2264,5; 2715,8) oziroma 1421,2 (1283,0; 1574,4) v skupini s pozitivnim odmerkom s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (97,5-% IZ) pa je bila 1,75 (1,49; 2,04), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ $>$ 1).

Trimesečna obstojnost protiteles poživitvenega cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 proti COVID-19

Udeleženci v študiji P205 del G so bili zaporedno vključeni v prejemanje 50 mikrogramov cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 376) ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) kot drugega poživitvenega odmerka. Pri udeležencih brez incidence SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izzvalo titre protiteles (opazovano GMT), ki nevtralizirajo Omicron-BA.1, ki so bili pomembno višji (964,4 [834,4; 1114,7]) kot pri cepivu Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (624,2 [533,1; 730,9]) in podobni med poživitvenimi odmerki proti predhodnem SARS-CoV-2 po treh mesecih.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Študija pri odraslih je bila randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 3. faze (NCT04470427), iz katere so bile izključene imunokompromitirane osebe ali osebe, ki so v obdobju 6 mesecev pred študijo prejele imunosupresive, nosečnice ali osebe z znano anamnezo okužbe z virusom SARS-CoV-2. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Cepiva proti gripi so bila lahko dana 14 dni pred ali po katerem koli odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Sodelujoči so smeli prejeti izdelke iz krvi/plazme ali imunoglobuline najmanj 3 mesece pred študijo, da so lahko dobili placebo ali cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Skupno 30 351 udeležencev so mediani čas 92 dni (razpon: 1–122) spremljali glede razvoja bolezni COVID-19.

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28 207 udeležencev, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 14 134) ali placebo (n = 14 073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen. Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % Afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starost udeležencev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. 98 % oseb je prejelo drugi odmerek od 25 dni do 35 dni po 1. odmerku (kar ustreza od –3 do +7 dni okrog intervala 28 dni).

Primere COVID-19 so potrdili z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT PCR – Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presojo. Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v preglednici 3.

Preglednica 3: Analiza učinkovitosti cepiva: potrjen COVID-19[#] ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – PPS

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo)			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-% IZ)*
	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	
Skupaj (≥ 18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4; 95,2)

≥ 65 do < 75	2953	4	5586	2864	22	31 744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41 968	100 % (NE, 100)

COVID-19: simptomski COVID-19, ki zahteva pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po 2. odmerku.

*Učinkovitost cepiva in 95-% interval zaupanja (IZ) pri stratificiranem Coxovem modelu proporcionalnega tveganja.

**IZ ni prilagojen za multipliciteto. Statistične analize, prilagojene glede na multipliciteto, so bile izvedene v vmesni analizi na osnovi manj primerov COVID-19, o katerih na tem mestu ne poročamo.

Med vsemi udeleženci iz populacije PPS v skupini s cepivom niso poročali o primerih hude bolezni COVID-19, v skupini s placebom pa so poročali o 30 od 185 (16 %) primerih. Od 30 udeležencev s hudo boleznijo jih je bilo 9 hospitaliziranih, 2 od njih pa sta bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego. Večina preostalih hudih primerov je izpolnila le merilo nasičenosti s kisikom (SpO₂) za hudo bolezen (≤ 93 % na sobnem zraku).

Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri preprečevanju COVID-19, ne glede na predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 (kar se določi s pomočjo serologije ob izhodišču in s testiranjem vzorca brisa nosnega dela žrela), od 14. dne po 2. odmerku je znašala 93,6 % (95-% IZ: 88,6; 96,5).

Poleg tega je analiza podskupin primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazala podobne ocene dogodka učinkovitosti ne glede na spol, etnično skupino in tudi pri udeležencih s sočasnimi boleznimi, povezanimi z visokim tveganjem za hud COVID-19.

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) kot primarno serijo cepljenja. V odprti fazi je 149 udeležencev od teh udeležencev (nabor po protokolu) prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka v primarni seriji cepljenja. Pokazalo se je, da en poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) povzroči geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR - geometric mean fold rise) nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z nevtralizirajočimi protitelesi pred poživitvenim odmerkom za 12,99 (95-% IZ: 11,04; 15,29). GMFR nevtralizirajočih protiteles ob primerjavi vrednosti 28 dni po drugem odmerku (primarna serija cepljenja) z 28 dnevi po poživitvenem odmerku je bil 1,53 (95-% IZ: 1,32; 1,77).

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarni seriji cepljenja z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih

Varnost in imunogenost heterolognega poživitvenega cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so preučevali v študiji na pobudo raziskovalca pri 154 udeležencih. Najkrajši časovni interval med primarno serijo cepljenja proti COVID-19 s cepivom na podlagi vektorja ali RNK in poživitvenim cepljenjem s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bil 12 tednov (razpon: 12 tednov do 20,9 tedna). Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili 1 dan pred dajanjem ter na 15. in 29. dan po poživitvenem odmerku. Poživitveni odziv je bil dokazan ne glede na primarno serijo cepljenja.

Na voljo so samo kratkoročni podatki o imunogenosti; dolgotrajna zaščita in imunološki spomin trenutno nista znana.

Varnost in imunogenost sedmih cepiv proti COVID-19 kot tretji (poživitveni) odmerek v Združenem kraljestvu

COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom na pobudo raziskovalca s podskupino za raziskovanje podrobne

imunologije. Udeleženci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi minilo vsaj 84 dni od drugega odmerka. Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga udeleženci dobro prenašali ne glede na primarno serijo cepljenja. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po požitvenem odmerku.

Nevtralizirajoča protitelesa pred požitvenim odmerkom in po njem proti različici B.1.617.2 (delta) pri odraslih

Rezultati testa nevtralizacije psevdovirusa (PsVNA – pseudovirus neutralisation assay) proti različici B.1.617.2 (delta), določeni pred požitvenim odmerkom in na 29. dan po njem, so pokazali, da je dajanje požitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (0,25 ml, 50 mikrogramov) pri odraslih povzročilo 17-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles proti različici delta v primerjavi z ravnmi pred požitvenim odmerkom (GMFR = 17,28; 95-% IZ: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, ki še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti je bila izvedena pri 3181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2139) bodisi placebo (n = 1042) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat testa RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa so bili 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po primarni seriji cepljenja s cepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti, v kateri so ocenjevali 50-% nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena po podskupinah imunogenosti po protokolu pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let (n = 340), v študiji pri mladostnikih ter pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 296), v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. Razmerje geometričnih sredin (GMR – geometric mean ratio) titrov nevtralizirajočih protiteles pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,08 (95-% IZ: 0,94; 1,24). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,2 % (95-% IZ: -1,8; 2,4). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po požitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s požitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti požitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 12 let do 17 let, s primerjavo imunskih odzivov po požitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja

(57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v študiji z odraslimi. O učinkovitosti 50-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC – geometric mean concentration] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR – seroresponse rate]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 12 let do 17 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 5 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 257 udeležencev s poživitvenim odmerkom v tej študiji in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih (starih ≥ 18 let do ≤ 25 let), ki so predhodno opravili primarno serijo cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

GMR poživitvenega odmerka pri mladostnikih za GMC 29. dne v primerjavi z mladimi odraslimi: GMR 57. dne je bil 5,1 (95-% IZ: 4,5; 5,8), kar ustreza merilom neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ $> 0,667$ (1/1,5); točkovna ocena $\geq 0,8$); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -0,8; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Pri 257 udeležencih je bila GMC nAb pred poživitvenim (poživitveni odmerek - 1. dan) 400,4 (95-% IZ: 370,0; 433,4); na 29. dan po poživitvenem odmerku je bila GMC 7172,0 (95-% IZ: 6610,4; 7781,4). GMC po poživitvenem odmerku se je na 29. dan po poživitvenem odmerku povečala približno za 18-krat glede na GMC pred poživitvenim odmerkom, kar dokazuje moč poživitvenega odmerka pri mladostnikih. SRR je bila 100 (95-% IZ: 98,6; 100,0).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča, da o učinkovitosti cepiva sklepamo iz študije pri odraslih.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. Skupno je bilo 4011 udeležencev randomiziranih v razmerju 3 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3497 udeležencih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2644) bodisi placebo (n = 853) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so bili trije primeri COVID-19 (0,1 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa štirje primeri COVID-19 (0,5 %).

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Analiza, v kateri so ocenjevali 50-odstotne nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena v podskupini otrok, starih od 6 let do 11 let (n = 319), v pediatrični študiji in pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 295) v študiji pri odraslih.

Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v tisti študiji, kjer je bila dokazana 93-% učinkovitost. O učinkovitosti 25-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 6 let do 11 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 6 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 95 udeležencev s poživitvenim odmerkom pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

Pri 95 udeležencih je bila GMC na 29. dan po poživitvenem odmerku 5847,5 (95-% IZ: 4999,6; 6839,1). SRR je bila 100 (95-% IZ: 95,9; 100,0). Preučevali so serumske ravni nAb pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v podskupini za imunogenost po protokolu z negativnim statusom SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom in primerjavo s tistimi pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let). GMR poživitvenega odmerka za GMC 29. dne v primerjavi z GMC 57. dne pri mladih odraslih je bilo 4,2 (95-% IZ: 3,5; 5,0), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -3,5; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča sklepanje o učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva. Hiter odziv s priklicem, viden v 4 tednih po poživitvenem odmerku, je dokaz dobre pripravljenosti imunskega sistema, ki jo povzroči primarna serija cepljenja s cepivom Spikevax.

Nevtralizirajoča protitelesa proti različici B.1.617.2 (delta) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Vzorci seruma iz podskupine za oceno imunogenosti po protokolu (n = 134) iz pediatrične študije, ki je v teku, pridobljeni ob izhodišču in na 57. dan, so bili testirani v PsVNA na podlagi različice B.1.617.2 (delta).

Pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bil GMFR od izhodišča do 57. dneva 81,77 (95-% IZ: 70,38; 95,00) za različico delta (izmerjeno s PsVNA). Poleg tega je merila serološkega odziva izpolnjevalo 99,3 % otrok.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Opravljen je bila študija 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri zdravih otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let. Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev.

Opisna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 21. februarja 2021, je bila izvedena pri 5476 udeležencih, ki so bili stari od 6 mesecev do 5 let in so prejeli dva odmerka (v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax

(n = 4105) bodisi placebo (n = 1371) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 (t.i. nabor po protokolu za učinkovitost). Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

Mediana dolžina spremljanja učinkovitosti po 2. odmerku je bila 71 dni za udeležence, stare od 2 leti do 5 let, in 68 dni za udeležence, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Učinkovitost cepiva v tej študiji so opazovali v obdobju, ko je bila različica B.1.1.529 (omikron) prevladujoča različica v obtoku.

Učinkovitost cepiva v 2. delu nabora po protokolu za učinkovitost, kar zadeva primere COVID-19 14 dni ali več po 2. odmerku, z uporabo »definicije primera COVID-19 P301« (tj. definicije, uporabljene v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih) je bila 46,4 % (95 % IZ: 19,8; 63,8) za otroke, stare od 2 leti do 5 let, in 31,5 % (95-% IZ: -27,7; 62,0) za otroke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 264; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,014 (95-% IZ: 0,881; 1,167), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR) od izhodišča do 57. dne za te otroke je bil 183,3 (95-% IZ: 164,03; 204,91). Razlika v stopnjah serološkega odziva (SRR) med otroki in mladimi odraslimi je bila -0,4 % (95-% IZ: -2,7 %; 1,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike SRR > -10 %).

Za dojenčke in malčke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 230; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,280 (95-% IZ: 1,115; 1,470), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za $GMR \geq 0,67$; točkovna ocena $\geq 0,8$). Razlika v stopnjah SRR med dojenčki/malčki in mladimi odraslimi je bila 0,7 % (95 % IZ: -1,0 %; 2,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %).

V skladu s tem so bila vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti izpolnjena za obe starostni skupini, kar je omogočilo sklepanje o učinkovitosti 25 mikrogramov tako pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, kot pri dojenčkih in malčkih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev (preglednici 4 in 5).

Preglednica 4. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 6 mesecev do 23 mesecev n = 230	od 18 let do 25 let n = 291	od 6 mesecev do 23 mesecev/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ - lower limit of quantification), se nadomestijo z $0,5 \times \text{LLOQ}$. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ - upper limit of quantification), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikroneutralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times \text{LLOQ}$ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Preglednica 5. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 2 leti do 5 let, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 2 leti do 5 let n = 264	od 18 let do 25 let n = 291	od 2 leti do 5 let/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odm erku	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega a odziva % (95-% IZ) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z $0,5 \times \text{LLOQ}$. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikroneutralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times \text{LLOQ}$ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Imunogenost pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo poživitveni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku.

V študiji so ocenili imunogenost z merjenjem nevtralizirajočih protiteles proti psevdovirusu, ki je izražal ancestralni sev SARS-CoV-2 (D614G), in sicer 1 mesec po 2. odmerku, 3. odmerku in poživitvenem odmerku ter do 12 mesecev po zadnjem odmerku v delu A in do 6 mesecev po poživitvenem odmerku v delu B.

Trije odmerki cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so povzročili izboljšane titre nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s stanjem pred 1. odmerkom in po 2. odmerku. Večji delež prejemnikov SOT, ki so prejeli tri odmerke, je dosegel serološki odziv v primerjavi s tistimi, ki so prejeli dva odmerka. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili pri prejemnikih SOT jeter, ki so dobili tri odmerke, so bile primerljive z odzivi po 2. odmerku, opaženimi pri imunokompetentnih odraslih udeležencih, ki so imeli v izhodišču negativen test na SARS-CoV-2. Odzivi nevtralizirajočih protiteles so bili po 3. odmerku pri prejemnikih SOT ledvic še naprej numerično manjši kot pri prejemnikih SOT jeter. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili en mesec po 3. odmerku, so se ohranile do konca šestih mesecev, pri čemer so ravni protiteles ostale 26-krat višje, stopnja serološkega odziva pa je bila 67-odstotna v primerjavi z izhodiščem.

Četrti (poživitveni) odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je ojačal odziv nevtralizirajočih protiteles pri prejemnikih SOT v primerjavi s stanjem po 3. odmerku, ne glede na prejeta prejšnja cepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ali katera koli kombinacija cepiv, ki vsebujejo mRNA]; vendar pa so imeli prejemniki SOT ledvic numerično manjše odzive nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s prejemniki SOT jeter.

Starejši

Cepljenje s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili pri osebah, starih 6 mesecev in več, vključno s 3768 udeleženci, stari 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih udeležencih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebne tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Študije splošne toksičnosti so bile izvedene na podganah (te so intramuskularno prejele do 4 odmerke, ki so presegali odmerek za človeka, enkrat na vsaka 2 tedna). Opazili so prehodne in reverzibilne edeme in eriteme na mestu injiciranja ter prehodne in reverzibilne spremembe pri rezultatih laboratorijskih preiskav (vključno s povečanjem števila eozinofilcev, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in fibrinogena). Rezultati kažejo na to, da je možnost toksičnosti za ljudi majhna.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študije genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* so bile izvedene z novo lipidno komponento cepiva (SM-102). Rezultati kažejo na to, da je možnost genotoksičnosti pri ljudeh zelo majhna. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji toksičnosti za razvoj je bilo 0,2 ml formulacije cepiva, ki je vsebovala enako količino mRNK (100 mikrogramov) in drugih sestavin, vključenih v en človeški odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), štirikrat intramuskularno dane podganjim samicam: 28 dni in 14 dni pred parjenjem ter na 1. dan in 13. dan brejosti. Odzivi protiteles proti SARS-CoV-2 so bili prisotni pri samicah-materah pred parjenjem in do konca študije na 21. dan laktacije, prav tako pa tudi pri plodovih in potomcih. Prišlo ni do nikakršnih s cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost in brejost samic, razvoj zarodka, ploda ali potomca ali na razvoj po rojstvu. Podatkov o prehajanju cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) skozi placento ali izločanje v mleko ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{2-hidroksietil}[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)
holesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolijev klorid
ocetna kislina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
(50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko neodprto vialo s cepivom največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte vialne cepiva, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod pogojem, da se po odtalitvi neodprta viala, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C** in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodene večodmerne vialne (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 19 ur pri temperaturi od 2 °C do 25 °C po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni oziroma 14 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in vključno s 24 urami pri temperaturi od 8 °C do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj. Če se cepivo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Neodprta enoodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko enoodmerne vialne največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo. V tem obdobju lahko enoodmerne vialne do 12 ur prevažate pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte enoodmerne vialne, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod pogojem, da se po odtalitvi enoodmerna viala, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C** in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Enoodmerne vialne lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko napolnjene injekcijske brizge največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za napolnjene injekcijske brizge, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod pogojem, da se po odtalitvi napolnjena injekcijska brizga, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C** in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vial)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –50 °C do –15 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja večodmerne vial po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih večodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od –50 °C do –15 °C ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih vial v tekočem stanju do 12 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ko se vialo odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, se vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –50 °C do –15 °C).

Enoodmerno vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od –50 °C do –15 °C ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ko se enoodmerne vialo odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, se enoodmernih vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –50 °C do –15 °C).

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od –50 °C do –15 °C ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ko se napolnjene injekcijske brizge odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, se napolnjenih injekcijskih brizg ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vial)

2,5 ml ali 5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja:

10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial)

0,5 ml disperzije v enoodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja: 10 enoodmernih vial. Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml disperzije v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom (prevlečena bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (bromobutilna guma, brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napoljenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Cepivo mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec, z uporabo aseptičnih tehnik, da se tako zagotovi sterilnost disperzije.

Viale in napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vial)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Priporočljivo je, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu. Viale ne prebodite več kot 20-krat.

Vsaka večodmerna viala vsebuje dodatno količino, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 5 ali 10 odmerkov po 0,5 ml, oziroma 10 ali 20 odmerkov po 0,25 ml, odvisno od velikosti vialo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 6). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 6. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

30
dni

24
ur


ALI

14
dni

24
ur

Hladilnik. Značaj 9-mesečnega rok uporabnosti 2 °C do 8 °C


Shranjevanje na hladnem, do sobne temperature 8 °C do 25 °C



Po odvzemu prvega odmerka

19
ur

Hladilnik ali sobna temperatura



Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko vialo. Prebodeno vialo zavrzite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz vialo z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo. Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 7).

Preglednica 7. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so vialo odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Večodmerne vialo

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**


Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 8). Kadar napolnjeno injekcijsko brizgo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 8. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45 minut
škatla	2-8	155	15-25	140 minut

Prepričajte se, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprostí. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 3. oktober 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje	večodmerna 2,5-ml viala (modra odstranljiva zaporka)	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml ali 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce). En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrogramov elasomerana in 12,5 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala (modra odstranljiva zaporka)	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Davesomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.4-5). Proteini S SARS-CoV-2 različic linij omikron BA.4 in BA.5 so identični.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
bela do belkasta disperzija (pH: 7,0–8,0)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, pri osebah, starih 6 mesecev in več (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preglednica 2: Odmerjanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni in brez znane okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Drugi odmerek dajte 28 dni po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Če je otrok prejel en predhodni odmerek cepiva Spikevax, je treba dati en odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, da se zaključi serija cepljenja z dvema odmerkoma.

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni ali z znano okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je treba dati najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.
Otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	
Osebe, stare 65 let ali več	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	Najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 se lahko da en dodaten odmerek.

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Preglednica 3: Odmerjanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pri imunokompromitiranih osebah

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da dodaten, starosti primeren odmerek (odmerke) najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19, skladno s presojo zdravstvenega delavca, pri čemer je treba upoštevati individualne klinične okoliščine osebe.
Imunokompromitirani otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Imunokompromitirane osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri osebah, starih 65 let ali več, ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti.

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva Spikevax ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri osebah, ki so prejele cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so poročali o anafilaksiji. Vedno morata biti takoj na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor v primeru pojava anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

Priporočamo pozorno spremljanje vsaj 15 minut po cepljenju. Osebam, ki so doživele anafilaksijo po prejemu predhodnega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), se ne sme dati nadaljnjih odmerkov cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis.

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom (glejte poglavje 4.8).

Razpoložljivi podatki kažejo, da v večini primerov pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego in prišlo je do primerov s smrtnim izidom.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, zasoplost ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z injekcijsko iglo pride do reakcij, povezanih s tesnobo, kamor spadajo tudi vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventiliranje ali s stresom povezane reakcije. Pomembno je, da se uporabljajo previdnostni ukrepi, ki preprečijo poškodbe v primeru omedlevanja.

Sočasna bolezen

Cepljenje oseb s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutno okužbo je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru blažje okužbe in/ali blago zvišane temperature.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Podobno kot pri drugih intramuskularnih injkcijah je treba osebam, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ter osebam s trombocitopenijo ali katero koli motnjo koagulacije (kot denimo hemofilijo) cepivo dajati previdno, saj lahko po intramuskularnem injciranju pri teh osebah pride do krvavenja ali podplutb.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruha sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome). Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome CLS, da se bolezen takoj prepozna in začne zdraviti. Pri osebah z anamnezo CLS je treba cepljenje načrtovati v sodelovanju z ustreznimi zdravniki specialisti.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo omogoča cepivo, je neznano, saj ga še vedno določajo v okviru kliničnih študij, ki trenutno potekajo.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno dajanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 z drugimi cepivi ni bilo proučeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Ker so razlike med cepivoma omejene na zaporedje proteina bodice in ni klinično pomembnih razlik v reaktogenosti, se cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar se učinkov na dojene novorojenčke/otroke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s cepivom Spikevax

(prvotno odobreno cepivo) dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otročih. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30 351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 15 185) ali placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22 831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 let do 64 let, 7520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (92 %), utrujenost (70 %), glavobol (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgijska bolečina (46,4 %), mrzlica (45,4 %), navzea/bruhanje (23 %), otekanje/občutljivost pazduhe (19,8 %), zvišana telesna temperatura (15,5 %), otekanje na mestu injiciranja (14,7 %) in rdečina (10 %). Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju. Z višjo starostjo je bila povezana nekoliko nižja pogostnost reakcij po cepljenju.

Na splošno je bila incidenca nekaterih neželenih učinkov v mlajših starostnih skupinah večja: incidenca otekanja/občutljivosti pazduhe, utrujenosti, glavobola, mialgije, artralgijske bolečine, mrzlice, navzee/bruhanja in zvišane telesne temperature je bila večja pri osebah, starih od 18 let do < 65 let, kot pri osebah, starih 65 let ali več.

O lokalnih in sistemskih neželenih učinkih so pogosteje poročali po 2. odmerku kot po 1. odmerku.

Mladostniki, stari od 12 let do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze v več delih, ki še poteka v ZDA. Prvi del študije je vključeval 3726 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2486) ali placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, o katerih so pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (97 %), glavobol (78 %), utrujenost (75 %), mialgija (54 %), mrzlica (49 %), otekanje/občutljivost pazduhe (35 %), artralgijska bolečina (35 %), navzea/bruhanje (29 %), otekanje na mestu injiciranja (28 %), eritem na mestu injiciranja (26 %) in zvišana telesna temperatura (14 %).

Ta študija je prešla v odprto študijo 2./3. faze, v kateri je 1346 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax vsaj 5 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza študije za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4016 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 3012) ali placebo (n = 1004). V 2. delu ni sodeloval noben udeleženec iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

Najpogostejši neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, po primarni seriji cepljenja (v 2. delu), so bili bolečina na mestu injiciranja (98,4 %), utrujenost (73,1 %), glavobol (62,1 %), mialgija (35,3 %), mrzlica (34,6 %), navzea/bruhanje (29,3 %), otekanje/občutljivost pazduhe (27,0 %), zvišana telesna temperatura (25,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,3 %) in artralgijska (21,3 %).

Protokol študije je bil spremenjen tako, da je obsegal odprto fazo s pozitivnim odmerkom, ki je vključevala 1294 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli pozitivni odmerek cepiva Spikevax vsaj 6 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let

V ZDA in Kanadi izvajajo randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalce slepo študijo 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ta študija je vključevala 10 390 udeležencev, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 7798) ali placebo (n = 2592).

Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev. Ta pediatrična študija je vključevala 6388 udeležencev, starih od 6 mesecev do 5 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 4791) ali placebo (n = 1597). Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

V tej klinični študiji so bili neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, po primarni seriji cepljenja razdražljivost/jok (81,5 %), bolečina na mestu injiciranja (56,2 %), zaspanost (51,1 %), izguba apetita (45,7 %), zvišana telesna temperatura (21,8 %), oteklina na mestu injiciranja (18,4 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (12,2 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 24 mesecev do 36 mesecev, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (76,8 %), razdražljivost/jok (71,0 %), zaspanost (49,7 %), izguba apetita (42,4 %), zvišana telesna temperatura (26,1 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %), oteklina na mestu injiciranja (15,7 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (11,5 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 37 mesecev do 5 let, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (83,8 %), utrujenost (61,9 %), glavobol (22,9 %), mialgija (22,1 %), zvišana telesna temperatura (20,9 %), mrzlica (16,8 %), navzea/bruhanje (15,2 %), otekanje/občutljivost pazduhe (14,3 %), artralgijska (12,8 %), eritem na mestu injiciranja (9,5 %) in oteklina na mestu injiciranja (8,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v več kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom:

- 30 351 odraslih, starih \geq 18 let,
- 3726 mladostnikov, starih od 12 let do 17 let,

- 4002 otroka, stara od 6 let do 11 let,
- 6388 otrok, starih od 6 mesecev do 5 let,
- in izkušnje po prihodu cepiva na trg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so razvrščeni glede na naslednjo navedbo pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (preglednica 4).

Preglednica 4: Neželeni učinki iz kliničnih študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in iz izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in osebah, starih 6 mesecev ali več

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaksija preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit†
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost/jok†
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol zaspanost†
	občasni	omotica
	redki	akutna periferna ohromelost obraza‡ hipestezija parestezija
Srčne bolezni	zelo redki	miokarditis perikarditis
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea/bruhanje
	pogosti	driska
	občasni	bolečine v trebuhu§
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija¶
	neznana pogostnost	multiformni eritem fizikalna urtikarija kronična urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija artralgija
Motnje reprodukcije in dojk	neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev#

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja utrujenost mrzlica zvišana telesna temperatura otekanje na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja
	pogosti	urtikarija na mestu injiciranja izpuščaj na mestu injiciranja zapoznela reakcija na mestu injiciranja ♠
	občasni	srbečica na mestu injiciranja
	redki	otekanje obraza♥
	neznana pogostnost	obsežna oteklina cepljene okončine

*Limfadenopatija je bila zabeležena kot limfadenopatija pazduhe na strani injiciranja. V nekaterih primerih so bile prizadete druge bezgavke (npr. vratne, supraklavikularne)

†Opaženo pri pediatrični populaciji (starost od 6 mesecev do 5 let).

‡Med obdobjem varnostnega spremljanja so o akutni periferni ohromelosti obraza (ali paralizi) poročali trije udeleženci v skupini, cepljeni s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in en udeleženec v skupini, cepljeni s placebom. Do omenjenega neželenega učinka je pri udeležencih v skupini, cepljeni s cepivom, prišlo 22 dni, 28 dni oziroma 32 dni po 2. odmerku.

§Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 6 let do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in 0 % v skupini s placebom.

¶Urtikarijo so opazili tako z akutnim nastopom (v nekaj dneh po cepljenju) kot z zapoznelim nastopom (do približno dva tedna po cepljenju).

#Večina primerov se ni zdela resna in bili so začasni.

♠Mediani čas do pojava je bil 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediano trajanje je bilo 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

♥Prišlo je do dveh resnih neželenih učinkov otekanja obraza pri prejemnikih cepiva z anamnezo injiciranja dermatoloških polnil. Do otekanja je prišlo 1. oziroma 3. dan glede na dan cepljenja.

Reakcije po cepljenju in varnostni profil pri 343 udeležencih, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in ki so bili na začetku raziskave seropozitivni na SARS-CoV-2, so bili primerljivi z reakcijami po cepljenju in varnostnim profilom pri udeležencih, ki so bili ob izhodišču seronegativni na SARS-CoV-2.

Odrasli (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) primarne serije cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V odprti fazi te študije je 167 udeležencev od teh udeležencev prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka primarne serije cepljenja. Profil aktivno zbranih neželenih učinkov za poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) je bil podoben tistemu po drugem odmerku v primarni seriji cepljenja.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je imelo profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek. Pogostnost neželenih učinkov po imunizaciji s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron

BA.1 je bila prav tako podobna ali manjša glede na prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) in glede na drugi odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v primarni seriji cepljenja (100 mikrogramov). Varnostni profil cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (mediana doba spremljanja 113 dni) je bil podoben varnostnemu profilu cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (mediana doba spremljanja 127 dni).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (poživitveni odmerek)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 511 udeležencev prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov), 376 udeležencev pa poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je imel profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek.

Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT – solid organ transplant), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo poživitveni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku (četrti odmerek pri cepivih mRNA in tretji odmerek pri cepivih, ki niso cepiva mRNA).

Reaktogenost je bila skladna z znanim profilom cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ni bilo nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili presežno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95-% IZ: 1,299; 1,333) dodatnih primerov miokarditisa pri 12-letnih do 29-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je bilo v 28 dneh po drugem odmerku 1,88 (95-% IZ: 0,956; 2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16-letnih do 24-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#), in navedejo tudi številko serije (»Lot«) zdravila, če je ta na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in zdravljenje morebitnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti COVID-19, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

Cepivi Spikevax (elasomeran) in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) vsebujeta mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNA kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, ki je modificiran z 2 substitucijama prolina v domeni heptadne ponovitve 1 (S-2P), s čimer se protein bodice stabilizira v prefuzijski konformaciji. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavke, ki ga drenirajo, privzamejo lipidni nanodelec in tako vnesejo zaporedje mRNA v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNA ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom ter se ne podvaja. Izraža se prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi. Izraženi, na membrano vezani protein bodice virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuj antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19. Nukleozidno spremenjena mRNA v cepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) je formulirana v lipidnih delcih, ki omogočajo dostavo nukleozidno spremenjene mRNA v gostiteljske celice in s tem omogočijo izražanje antigena S SARS-CoV-2. Cepivo izzove imunski odziv na antigen S, kar ščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost

Imunogenost pri udeležencih, starih 18 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 511 udeležencev prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov), 376 udeležencev pa poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov).

Študija P205, del H je ocenila varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, danega kot drugi poživitveni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo in prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov). V delu F P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) kot drugi poživitveni odmerek, skupina iz dela F pa služi kot primerjalna skupina znotraj študije, ki ni sočasna s skupino Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

V tej študiji je primarna analiza imunogenosti temeljila na primarnem naboru imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred poživitvenim odmerkom). V primarni analizi je bila opazovana geometrična sredina titra (GMT) (95-odstotni IZ) pred poživitvenim odmerkom 87,9 (72,2; 107,1) in se je 28 dni po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 povečala na 2324,6 (1921,2; 2812,7). GMR 29. dne za 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s 50-mikrogramskim poživitvenim odmerkom cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je znašal 6,29 (5,27; 7,51), kar izpolnjuje vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ > 1).

Ocenjeni GMT nevtralizirajočih protiteles (95-odstotni IZ) proti omikronu BA.4/BA.5, prilagojen za titer pred poživitvenim odmerkom in starostno skupino, je bil 2747,3 (2399,2; 3145,9) in 436,7 (389,1; 490,0) 28 dni po poživitvenih odmerkih cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (95-odstotni IZ) pa je bil 6,29 (5,27; 7,51), kar izpolnjuje vnaprej določeno merilo neinferiornosti (spodnja meja IZ > 0,667).

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Del G študije P205 je ocenil varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, danega kot drugi poživitveni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo cepljenja in poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) vsaj 3 mesece pred vključitvijo. V delu F študije P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) kot drugi poživitveni odmerek, skupina dela G pa služi kot nesočasna primerjalna skupina znotraj študije za skupino s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

V tej študiji je analiza primarne imunogenosti temeljila na naboru primarne imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred poživitvenim odmerkom). V primarni analizi sta bila prvotna geometrična sredina titra (GMT - geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 in ustrezni 95-% IZ 6422,3 (5990,1; 6885,7) oziroma 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dni po poživitvenih odmerkih cepiv Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Te GMT predstavljajo razmerje med odzivom cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) proti ancestralnemu sevu SARS CoV-2 (D614G). GMR (97,5-% IZ) je bilo 1,22 (1,08; 1,37), kar je ustrezalo vnaprej določenemu merilu neinferiornosti (spodnja meja 97,5-% IZ \geq 0,67).

Ocenjena GMT nevtralizirajočih protiteles proti omikronu BA.1 29. dan, je bila 2479,9 (2264,5; 2715,8) oziroma 1421,2 (1283,0; 1574,4) v skupini s poživitvenim odmerkom s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (97,5-% IZ) pa je bila 1,75 (1,49; 2,04), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ > 1).

Trimesečna obstojnost protiteles poživitvenega cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 proti COVID-19

Udeleženci v študiji P205 del G so bili zaporedno vključeni v prejemanje 50 mikrogramov cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 376) ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) kot drugega poživitvenega odmerka. Pri udeležencih brez incidence SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izzvalo titre protiteles (opazovano GMT), ki nevtralizirajo Omicron-BA.1, ki so bili pomembno višji (964,4 [834,4; 1114,7]) kot pri cepivu Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (624,2 [533,1; 730,9]) in podobni med poživitvenimi odmerki proti predhodnem SARS-CoV-2 po treh mesecih.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Študija pri odraslih je bila randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 3. faze (NCT04470427), iz katere so bile izključene imunokompromitirane osebe ali osebe, ki so v obdobju 6 mesecev pred študijo prejele imunosupresive, nosečnice ali osebe z znano anamnezo okužbe z virusom SARS-CoV-2. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Cepiva proti gripi so bila lahko dana 14 dni pred ali po katerem koli odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Sodelujoči so smeli prejeti izdelke iz krvi/plazme ali imunoglobuline najmanj 3 mesece pred študijo, da so lahko prejeli placebo ali cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Skupno 30 351 udeležencev so mediani čas 92 dni (razpon: 1–122) spremljali glede razvoja bolezni COVID-19.

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28 207 udeležencev, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 14 134) ali placebo (n = 14 073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen.

Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % Afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starost udeležencev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. 98 % oseb je prejelo drugi odmerek od 25 dni do 35 dni po 1. odmerku (kar ustreza od -3 do +7 dni okrog intervala 28 dni).

Primere COVID-19 so potrdili z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT PCR - Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presojo. Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v preglednici 5.

Preglednica 5: Analiza učinkovitosti cepiva: potrjen COVID-19[#] ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – PPS

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo)			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-% IZ)*
	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	
Skupaj (≥ 18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 do < 75	2953	4	5586	2864	22	31 744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41 968	100 % (NE, 100)

[#] COVID-19: simptomatski COVID-19, ki zahteva pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po 2. odmerku.

*Učinkovitost cepiva in 95-% interval zaupanja (IZ) pri stratificiranem Coxovem modelu proporcionalnega tveganja.

**IZ ni prilagojen za multipliciteto. Statistične analize, prilagojene glede na multipliciteto, so bile izvedene v vmesni analizi na osnovi manj primerov COVID-19, o katerih na tem mestu ne poročamo.

Med vsemi udeleženci iz populacije PPS v skupini s cepivom niso poročali o primerih hude bolezni COVID-19, v skupini s placebom pa so poročali o 30 od 185 (16 %) primerih. Od 30 udeležencev s hudo boleznijo jih je bilo 9 hospitaliziranih, 2 od njih pa sta bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego. Večina preostalih hudih primerov je izpolnila le merilo nasičenosti s kisikom (SpO₂) za hudo bolezen (≤ 93 % na sobnem zraku).

Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri preprečevanju COVID-19, ne glede na predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 (kar se določi s pomočjo serologije ob izhodišču in s testiranjem vzorca brisa nosnega dela žrela), od 14. dne po 2. odmerku je znašala 93,6 % (95 % IZ: 88,6; 96,5).

Poleg tega je analiza podskupin primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazala podobne ocene dogodka učinkovitosti ne glede na spol, etnično skupino in tudi pri udeležencih s sočasnimi boleznimi, povezanimi z visokim tveganjem za hud COVID-19.

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za

potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) kot primarno serijo cepljenja. V odprti fazi je 149 udeležencev od teh udeležencev (nabor po protokolu) prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka v primarni seriji cepljenja. Pokazalo se je, da en poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) povzroči geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR - geometric mean fold rise) nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z nevtralizirajočimi protitelesi pred poživitvenim odmerkom za 12,99 (95-% IZ: 11,04; 15,29). GMFR nevtralizirajočih protiteles ob primerjavi vrednosti 28 dni po drugem odmerku (primarna serija cepljenja) z 28 dnevi po poživitvenem odmerku je bil 1,53 (95-% IZ: 1,32; 1,77).

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarni seriji cepljenja z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih

Varnost in imunogenost heterolognega poživitvenega cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so preučevali v študiji na pobudo raziskovalca pri 154 udeležencih. Najkrajši časovni interval med primarno serijo cepljenja proti COVID-19 s cepivom na podlagi vektorja ali RNK in poživitvenim cepljenjem s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bil 12 tednov (razpon: 12 tednov do 20,9 tedna). Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili 1 dan pred dajanjem ter na 15. in 29. dan po poživitvenem odmerku. Poživitveni odziv je bil dokazan ne glede na primarno serijo cepljenja.

Na voljo so samo kratkoročni podatki o imunogenosti; dolgotrajna zaščita in imunološki spomin trenutno nista znana.

Varnost in imunogenost sedmih cepiv proti COVID-19 kot tretji (poživitveni) odmerek v Združenem kraljestvu

COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom na pobudo raziskovalca s podskupino za raziskovanje podrobne imunologije. Udeleženci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi minilo vsaj 84 dni od drugega odmerka. Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga udeleženci dobro prenašali ne glede na primarno serijo cepljenja. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po poživitvenem odmerku.

Nevtralizirajoča protitelesa pred poživitvenim odmerkom in po njem proti različici B.1.617.2 (delta) pri odraslih

Rezultati testa nevtralizacije psevdovirusa (PsVNA – pseudovirus neutralisation assay) proti različici B.1.617.2 (delta), določeni pred poživitvenim odmerkom in na 29. dan po njem, so pokazali, da je dajanje poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (0,25 ml, 50 mikrogramov) pri odraslih povzročilo 17-kratno povečanje nevtralizirajočih protiteles proti različici delta v primerjavi z ravnmi pred poživitvenim odmerkom (GMFR = 17,28; 95-% IZ: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, ki še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti je bila izvedena pri 3181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2139) bodisi placebo (n = 1042) in so imeli negativni

izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat testa RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa so bili 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po primarni seriji cepljenja s cepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti, v kateri so ocenjevali 50-% nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena po podskupinah imunogenosti po protokolu pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let ($n = 340$), v študiji pri mladostnikih ter pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let ($n = 296$), v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. Razmerje geometričnih sredin (GMR – geometric mean ratio) titrov nevtralizirajočih protiteles pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,08 (95-% IZ: 0,94; 1,24). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,2 % (95-% IZ: -1,8; 2,4). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 12 let do 17 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v študiji z odraslimi. O učinkovitosti 50-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC – geometric mean concentration] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR – seroresponse rate]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 12 let do 17 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 5 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 257 udeležencev s poživitvenim odmerkom v tej študiji in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih (starih ≥ 18 let do ≤ 25 let), ki so predhodno opravili primarno serijo cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

GMR poživitvenega odmerka pri mladostnikih za GMC 29. dne v primerjavi z mladimi odraslimi: GMR 57. dne je bil 5,1 (95-% IZ: 4,5; 5,8), kar ustreza merilom neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667 (1/1,5); točkovna ocena $\geq 0,8$); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -0,8; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Pri 257 udeležencih je bila GMC nAb pred poživitvenim (poživitveni odmerek - 1. dan) 400,4 (95-% IZ: 370,0; 433,4); na 29. dan po poživitvenem odmerku je bila GMC 7172,0 (95-% IZ: 6610,4; 7781,4). GMC po poživitvenem odmerku se je na 29. dan po poživitvenem odmerku povečala približno za 18-krat glede na GMC pred poživitvenim odmerkom, kar dokazuje moč poživitvenega odmerka pri mladostnikih. SRR je bila 100 (95-% IZ: 98,6; 100,0).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča, da o učinkovitosti cepiva sklepamo iz študije pri odraslih.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. Skupno je bilo 4011 udeležencev randomiziranih v razmerju 3 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3497 udeležencih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2644) bodisi placebo (n = 853) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so bili trije primeri COVID-19 (0,1 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa štirje primeri COVID-19 (0,5 %).

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Analiza, v kateri so ocenjevali 50-odstotne nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena v podskupini otrok, starih od 6 let do 11 let (n = 319), v pediatrični študiji in pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 295) v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s poživitvenim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti poživitvenega odmerka pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, s primerjavo imunskih odzivov po poživitvenem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v tisti študiji, kjer je bila dokazana 93-% učinkovitost. O učinkovitosti 25-mikrogramskega poživitvenega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po poživitvenem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 6 let do 11 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 6 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 95 udeležencev s poživitvenim odmerkom pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

Pri 95 udeležencih je bila GMC na 29. dan po poživitvenem odmerku 5847,5 (95-% IZ: 4999,6; 6839,1). SRR je bila 100 (95-% IZ: 95,9; 100,0). Preučevali so serumske ravni nAb pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v podskupini za imunogenost po protokolu z negativnim statusom SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom in primerjavo s tistimi pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let). GMR poživitvenega odmerka za GMC 29. dne v primerjavi z GMC 57. dne pri mladih odraslih je bilo 4,2 (95-% IZ: 3,5; 5,0), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -3,5; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča sklepanje o učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva. Hiter odziv s priklicem, viden v 4 tednih po poživitvenem odmerku, je dokaz dobre pripravljenosti imunskega sistema, ki jo povzroči primarna serija cepljenja s cepivom Spikevax.

Nevtralizirajoča protitelesa proti različici B.1.617.2 (delta) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let
Vzorci seruma iz podskupine za oceno imunogenosti po protokolu (n = 134) iz pediatrične študije, ki je v teku, pridobljeni ob izhodišču in na 57. dan, so bili testirani v PsVNA na podlagi različice B.1.617.2 (delta).

Pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bil GMFR od izhodišča do 57. dneva 81,77 (95-% IZ: 70,38; 95,00) za različico delta (izmerjeno s PsVNA). Poleg tega je merila serološkega odziva izpolnjevalo 99,3 % otrok.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Opravljena je bila študija 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri zdravih otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let. Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev.

Opisna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 21. februarja 2021, je bila izvedena pri 5476 udeležencih, ki so bili stari od 6 mesecev do 5 let in so prejeli dva odmerka (v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (n = 4105) bodisi placebo (n = 1371) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 (t.i. nabor po protokolu za učinkovitost). Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

Mediana dolžina spremljanja učinkovitosti po 2. odmerku je bila 71 dni za udeležence, stare od 2 leti do 5 let, in 68 dni za udeležence, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Učinkovitost cepiva v tej študiji so opazovali v obdobju, ko je bila različica B.1.1.529 (omikron) prevladujoča različica v obtoku.

Učinkovitost cepiva v 2. delu nabora po protokolu za učinkovitost, kar zadeva primere COVID-19 14 dni ali več po 2. odmerku, z uporabo »definicije primera COVID-19 P301« (tj. definicije, uporabljene v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih) je bila 46,4 % (95 % IZ: 19,8; 63,8) za otroke, stare od 2 leti do 5 let, in 31,5 % (95-% IZ: -27,7; 62,0) za otroke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 264; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,014 (95-% IZ: 0,881; 1,167), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za GMR \geq 0,67; točkovna ocena \geq 0,8). Geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR od izhodišča do 57. dne za te otroke je bil 183,3 (95-% IZ: 164,03; 204,91). Razlika v stopnjah serološkega odziva (SRR) med otroki in mladimi odraslimi je bila -0,4 % (95-% IZ: -2,7 %; 1,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike SRR > -10 %).

Za dojenčke in malčke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 230; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih

(n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,280 (95-% IZ: 1,115; 1,470), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za GMR \geq 0,67; točkovna ocena \geq 0,8). Razlika v stopnjah SRR med dojenčki/malčki in mladimi odraslimi je bila 0,7 % (95 % IZ: -1,0 %; 2,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva $>$ -10 %).

V skladu s tem so bila vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti izpolnjena za obe starostni skupini, kar je omogočilo sklepanje o učinkovitosti 25 mikrogramov tako pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, kot pri dojenčkih in malčkih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev (preglednici 6 in 7).

Preglednica 6. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 6 mesecev do 23 mesecev n = 230	od 18 let do 25 let n = 291	od 6 mesecev do 23 mesecev/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ - lower limit of quantification), se nadomestijo z $0,5 \times$ LLOQ. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ - upper limit of quantification), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $>$ 0,8, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno $>$ -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times$ LLOQ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Preglednica 7. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 2 leti do 5 let, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 2 leti do 5 let n = 264	od 18 let do 25 let n = 291	od 2 leti do 5 let/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z $0,5 \times$ LLOQ. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times$ LLOQ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Imunogenost pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo pozitivni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku.

V študiji so ocenili imunogenost z merjenjem nevtralizirajočih protiteles proti psevdovirusu, ki je izražal ancestralni sev SARS-CoV-2 (D614G), in sicer 1 mesec po 2. odmerku, 3. odmerku in pozitivnem odmerku ter do 12 mesecev po zadnjem odmerku v delu A in do 6 mesecev po pozitivnem odmerku v delu B.

Trije odmerki cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so povzročili izboljšane titre nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s stanjem pred 1. odmerkom in po 2. odmerku. Večji delež

prejemnikov SOT, ki so prejeli tri odmerke, je dosegel serološki odziv v primerjavi s tistimi, ki so prejeli dva odmerka. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili pri prejemnikih SOT jeter, ki so dobili tri odmerke, so bile primerljive z odzivi po 2. odmerku, opaženimi pri imunokompetentnih odraslih udeležencih, ki so imeli v izhodišču negativen test na SARS-CoV-2. Odzivi nevtralizirajočih protiteles so bili po 3. odmerku pri prejemnikih SOT ledvic še naprej numerično manjši kot pri prejemnikih SOT jeter. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili en mesec po 3. odmerku, so se ohranile do konca šestih mesecev, pri čemer so ravni protiteles ostale 26-krat višje, stopnja serološkega odziva pa je bila 67-odstotna v primerjavi z izhodiščem.

Četrti (poživitveni) odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je ojačal odziv nevtralizirajočih protiteles pri prejemnikih SOT v primerjavi s stanjem po 3. odmerku, ne glede na prejeta prejšnja cepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ali katera koli kombinacija cepiv, ki vsebujejo mRNA]; vendar pa so imeli prejemniki SOT ledvic numerično manjše odzive nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s prejemniki SOT jeter.

Starejši

Cepljenje s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili pri osebah, starih 6 mesecev in več, vključno s 3768 udeleženci, stari 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih udeležencih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Študije splošne toksičnosti so bile izvedene na podganah (te so intramuskularno prejele do 4 odmerke, ki so presegali odmerek za človeka, enkrat na vsaka 2 tedna). Opazili so prehodne in reverzibilne edeme in eriteme na mestu injiciranja ter prehodne in reverzibilne spremembe pri rezultatih laboratorijskih preiskav (vključno s povečanjem števila eozinofilcev, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in fibrinogena). Rezultati kažejo na to, da je možnost toksičnosti za ljudi majhna.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študije genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* so bile izvedene z novo lipidno komponento cepiva (SM-102). Rezultati kažejo na to, da je možnost genotoksičnosti pri ljudeh zelo majhna. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji toksičnosti za razvoj je bilo 0,2 ml formulacije cepiva, ki je vsebovala enako količino mRNK (100 mikrogramov) in drugih sestavin, vključenih v en človeški odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), štirikrat intramuskularno dane podganjim samicam: 28 dni in 14 dni pred parjenjem

ter na 1. dan in 13. dan brejosti. Odzivi protiteles proti SARS-CoV-2 so bili prisotni pri samicah-materah pred parjenjem in do konca študije na 21. dan laktacije, prav tako pa tudi pri plodovih in potomcih. Prišlo ni do nikakršnih s cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost in brejost samic, razvoj zarodka, ploda ali potomca ali na razvoj po rojstvu. Podatkov o prehajanju cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) skozi placento ali izločanje v mleko ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)
holesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metokspolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolijev klorid
ocetna kislina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko neodprto vialo s cepivom največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte vialo cepiva, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi neodprta viala, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodene večodmerne vialo (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 19 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni oziroma 14 dni pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in vključno s 24 urami pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj. Če se cepivo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Neodprta enoodmerna viala (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko enoodmerne vialo največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo. V tem obdobju lahko enoodmerne vialo do 12 ur prevažate pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte enoodmerne vialo, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi enoodmerna viala, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Enoodmerne vialo lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko napolnjene injekcijske brizge največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za napolnjene injekcijske brizge, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi napolnjena injekcijska brizga, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja večodmerne vialo po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih večodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih vial v tekočem stanju do 12 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se vialo odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se vialo ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Enoodmerno vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se enoodmerne viale odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enoodmernih vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se napolnjene injekcijske brizge odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se jih ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vial)

2,5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja:
10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial)

0,5 ml disperzije v enoodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja: 10 enoodmernih vial. Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml disperzije v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z zamaškom (prevlečena bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (bromobutilna guma, brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Cepivo mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec, z uporabo aseptičnih tehnik, da se tako zagotovi sterilnost disperzije.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Priporočljivo je, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Vsaka večodmerna viala vsebuje dodatno količino, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 5 odmerkov po 0,5 ml ali največ 10 odmerkov po 0,25 ml, odvisno od posameznikove starosti.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 8). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 8. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik:
Znotraj 7-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hlodnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14
dni

Hladilnik:
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hlodnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.

Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz viala z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo. Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavržiti.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne viala)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 9).

Preglednica 9. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so viala odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 10).

Preglednica 10. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprost. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 3. oktober 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
 Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje
 Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
 mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava cepiva Spikevax XBB.1.5

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje	večodmerna 2,5-ml viala (modra odstranljiva zaporka)	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce). En odmerek (0,25 ml) vsebuje 25 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala (modra odstranljiva zaporka)	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).
Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce).

Andusomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
bela do belkasta disperzija (pH: 7,0–8,0)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, pri osebah, starih 6 mesecev in več (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preglednica 2: Odmerjanje cepiva Spikevax XBB.1.5

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni in brez znane okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Drugi odmerek dajte 28 dni po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Če je otrok prejel en predhodni odmerek katerega koli cepiva Spikevax, je treba dati en odmerek cepiva Spikevax XBB.1.5, da se zaključi serija cepljenja z dvema odmerkoma.
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni ali z znano okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Cepivo Spikevax XBB.1.5 je treba dati najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.
Otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	
Osebe, stare 65 let ali več	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	Najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 se lahko da en dodaten odmerek.

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Preglednica 3: Odmerjanje cepiva Spikevax XBB.1.5 pri imunokompromitiranih osebah

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da dodaten, starosti primeren odmerek (odmerke) najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19, skladno s presojo zdravstvenega delavca, pri čemer je treba upoštevati individualne klinične okoliščine osebe.
Imunokompromitirani otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Imunokompromitirane osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Spikevax XBB.1.5 pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri osebah, starih 65 let ali več, ni treba prilagajati odmerkov.

Način uporabe

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti.

Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva Spikevax ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja s cepivom in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri osebah, ki so prejele cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so poročali o anafilaksiji. Vedno morata biti takoj na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor v primeru pojava anafilaktične reakcije po dajanju cepiva.

Priporočamo pozorno spremljanje vsaj 15 minut po cepljenju. Osebam, ki so doživele anafilaksijo po prejemu predhodnega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), se ne sme dati nadaljnjih odmerkov cepiva Spikevax XBB.1.5.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis.

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom (glejte poglavje 4.8).

Razpoložljivi podatki kažejo, da v večini primerov pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego in prišlo je do primerov s smrtnim izidom.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, zasoplost ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s cepljenjem lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z injekcijsko iglo pride do reakcij, povezanih s tesnobo, kamor spadajo tudi vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventiliranje ali s stresom povezane reakcije. Pomembno je, da se uporabljajo previdnostni ukrepi, ki preprečijo poškodbe v primeru omedlevanja.

Sočasna bolezen

Cepljenje oseb s hujšo akutno boleznijo z zvišano telesno temperaturo ali z akutno okužbo je treba prestaviti na poznejši datum. Cepljenja ni treba prestavljati v primeru blažje okužbe in/ali blago zvišane temperature.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Podobno kot pri drugih intramuskularnih injicijah je treba osebam, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ter osebam s trombocitopenijo ali katero koli motnjo koagulacije (kot denimo hemofilijo) cepivo dajati previdno, saj lahko po intramuskularnem injiciranju pri teh osebah pride do krvavenja ali podplutb.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja

V prvih dneh po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruha sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome). Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome CLS, da se bolezen takoj prepozna in začne zdraviti. Pri osebah z anamnezo CLS je treba cepljenje načrtovati v sodelovanju z ustreznimi zdravniki specialisti.

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo omogoča cepivo, je neznano, saj ga še vedno določajo v okviru kliničnih študij, ki trenutno potekajo.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Podobno kot pri ostalih cepivih tudi cepljenje s cepivom Spikevax XBB.1.5 morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasno dajanje cepiva Spikevax XBB.1.5 z drugimi cepivi ni bilo proučeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi andusomerana med nosečnostjo še niso na voljo.

Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Ker so razlike med cepivoma omejene na zaporedje proteina bodice in ni klinično pomembnih razlik v reaktogenosti, se andusomeran lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi andusomerana med dojenjem še niso na voljo.

Vendar se učinkov na dojene novorojenčke/otroke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otročih. Andusomeran se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Andusomeran nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, pa lahko začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bila ocenjena v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 3. faze, ki še poteka v Združenih državah in v kateri sodeluje 30 351 udeležencev, starih 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 15 185) ali placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Povprečna starost populacije v času cepljenja je znašala 52 let (razpon 18–95); 22 831 (75,2 %) udeležencev je bilo starih od 18 let do 64 let, 7520 (24,8 %) udeležencev pa je bilo starih 65 ali več let.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (92 %), utrujenost (70 %), glavobol (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgiya (46,4 %), mrzlica (45,4 %), navzea/bruhanje (23 %), otekanje/občutljivost pazduhe (19,8 %), zvišana telesna temperatura (15,5 %), otekanje na mestu injiciranja (14,7 %) in rdečina (10 %). Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so izzveneli v nekaj dneh po cepljenju. Z višjo starostjo je bila povezana nekoliko nižja pogostnost reakcij po cepljenju.

Na splošno je bila incidenca nekaterih neželenih učinkov v mlajših starostnih skupinah večja: incidenca otekanja/občutljivosti pazduhe, utrujenosti, glavobola, mialgije, artralgiye, mrzlice, navzee/bruhanja in zvišane telesne temperature je bila večja pri osebah, starih od 18 let do < 65 let, kot pri osebah, starih 65 let ali več.

O lokalnih in sistemskih neželenih učinkih so pogosteje poročali po 2. odmerku kot po 1. odmerku.

Mladostniki, stari od 12 let do 17 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih so bili zbrani v randomizirani, s placebom nadzorovani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze v več delih, ki še poteka v ZDA. Prvi del študije je vključeval 3726 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2486) ali placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske značilnosti so bile podobne med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinki, o katerih so pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, poročali najpogosteje, so bili bolečina na mestu injiciranja (97 %), glavobol (78 %), utrujenost (75 %), mialgija (54 %), mrzlica (49 %), otekanje/občutljivost pazduhe (35 %), artralgiya (35 %), navzea/bruhanje (29 %), otekanje na mestu injiciranja (28 %), eritem na mestu injiciranja (26 %) in zvišana telesna temperatura (14 %).

Ta študija je prešla v odprto študijo 2./3. faze, v kateri je 1346 udeležencev, starih od 12 let do 17 let, prejelo pozitivni odmerek cepiva Spikevax vsaj 5 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Podatki o varnosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih so bili zbrani v dvodelni, randomizirani, za opazovalce slepi klinični študiji 2./3. faze, ki še poteka v ZDA in v Kanadi (NCT04796896). 1. del je odprta faza študije za ugotavljanje varnosti, določanje odmerka in ugotavljanje imunogenosti, ki vključuje 380 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj 1 odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). 2. del je s placebom nadzorovana faza za ugotavljanje varnosti, ki vključuje 4016 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek (0,25 ml) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 3012) ali placebo (n = 1004). V 2. delu ni sodeloval noben udeleženec iz 1. dela. Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

Najpogostejši neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, po primarni seriji cepljenja (v 2. delu), so bili bolečina na mestu injiciranja (98,4 %), utrujenost (73,1 %), glavobol (62,1 %), mialgija (35,3 %), mrzlica (34,6 %), navzea/bruhanje (29,3 %), otekanje/občutljivost pazduhe (27,0 %), zvišana telesna temperatura (25,7 %), eritem na mestu injiciranja (24,0 %), otekanje na mestu injiciranja (22,3 %) in artralgiya (21,3 %).

Protokol študije je bil spremenjen tako, da je obsegal odprto fazo s pozitivnim odmerkom, ki je vključevala 1294 udeležencev, starih od 6 let do 11 let, ki so prejeli pozitiven odmerek cepiva Spikevax vsaj 6 mesecev po drugem odmerku primarne serije cepljenja. V odprtem delu študije niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 mesecev do 5 let

V ZDA in Kanadi izvajajo randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalce slepo študijo 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ta študija je vključevala 10 390 udeležencev, starih od 6 mesecev do 11 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (n = 7798) ali placebo (n = 2592).

Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev. Ta pediatrična študija je vključevala 6388 udeležencev, starih od 6 mesecev do 5 let, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 4791) ali placebo (n = 1597). Demografske značilnosti so bile med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, podobne.

V tej klinični študiji so bili neželeni učinki pri udeležencih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, po primarni seriji cepljenja razdražljivost/jok (81,5 %), bolečina na mestu injiciranja (56,2 %), zaspanost (51,1 %), izguba apetita (45,7 %), zvišana telesna temperatura (21,8 %), oteklina na mestu injiciranja (18,4 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (12,2 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 24 mesecev do 36 mesecev, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (76,8 %), razdražljivost/jok (71,0 %), zaspanost (49,7 %), izguba apetita (42,4 %), zvišana telesna temperatura (26,1 %), eritem na mestu injiciranja (17,9 %), oteklina na mestu injiciranja (15,7 %) in otekanje/občutljivost pazduhe (11,5 %).

Neželeni učinki pri udeležencih, starih od 37 mesecev do 5 let, po primarni seriji cepljenja so bili bolečina na mestu injiciranja (83,8 %), utrujenost (61,9 %), glavobol (22,9 %), mialgija (22,1 %), zvišana telesna temperatura (20,9 %), mrzlica (16,8 %), navzea/bruhanje (15,2 %), otekanje/občutljivost pazduhe (14,3 %), artralgijska (12,8 %), eritem na mestu injiciranja (9,5 %) in oteklina na mestu injiciranja (8,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih, pridobljenih v več kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom:

- 30 351 odraslih, starih ≥ 18 let,
- 3726 mladostnikov, starih od 12 let do 17 let,
- 4002 otroka, stara od 6 let do 11 let,
- 6388 otrok, starih od 6 mesecev do 5 let,
- in izkušnje po prihodu cepiva na trg.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so razvrščeni glede na naslednjo navedbo pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti (preglednica 4).

Preglednica 4: Neželeni učinki iz kliničnih študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in iz izkušenj po prihodu cepiva na trg pri otrocih in osebah, starih 6 mesecev ali več

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaksija preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit†
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost/jok†
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol zaspanost†
	občasni	omotica
	redki	akutna periferna ohromelost obraza‡ hipestezija parestezija
Srčne bolezni	zelo redki	miokarditis perikarditis
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea/bruhanje
	pogosti	driska
	občasni	bolečine v trebuhu§
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	urtikarija¶
	neznana pogostnost	multiformni eritem fizikalna urtikarija kronična urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mialgija artralgija
Motnje reprodukcije in dojk	neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev#
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja utrujenost mrzlica zvišana telesna temperatura otekanje na mestu injiciranja eritem na mestu injiciranja
	pogosti	urtikarija na mestu injiciranja izpuščaj na mestu injiciranja zapoznela reakcija na mestu injiciranja ♠
	občasni	srbečica na mestu injiciranja
	redki	otekanje obraza♥
	neznana pogostnost	obsežna oteklina cepljene okončine

*Limfadenopatija je bila zabeležena kot limfadenopatija pazduhe na strani injiciranja. V nekaterih primerih so bile prizadete druge bezgavke (npr. vratne, supraklavikularne)

†Opaženo pri pediatrični populaciji (starost od 6 mesecev do 5 let).

‡Med obdobjem varnostnega spremljanja so o akutni periferni ohromelosti obraza (ali paralizi) poročali trije udeleženci v skupini, cepljeni s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in en udeleženec v skupini, cepljeni s placebom. Do omenjenega neželenega učinka je pri udeležencih v skupini, cepljeni s cepivom, prišlo 22 dni, 28 dni oziroma 32 dni po 2. odmerku.

§Bolečine v trebuhu so opazili pri pediatrični populaciji (starost od 6 let do 11 let): 0,2 % v skupini s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in 0 % v skupini s placebom.

¶Urtikarijo so opazili tako z akutnim nastopom (v nekaj dneh po cepljenju) kot z zapoznelim nastopom (do približno dva tedna po cepljenju).

#Večina primerov se ni zdela resna in bili so začasni.

◆Mediani čas do pojava je bil 9 dni po prvi injekciji in 11 dni po drugi injekciji. Mediano trajanje je bilo 4 dni po prvi injekciji in 4 dni po drugi injekciji.

♥Prišlo je do dveh resnih neželenih učinkov otekanja obraza pri prejemnikih cepiva z anamnezo injiciranja dermatoloških polnil. Do otekanja je prišlo 1. oziroma 3. dan glede na dan cepljenja.

Reakcije po cepljenju in varnostni profil pri 343 udeležencih, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in ki so bili na začetku raziskave seropozitivni na SARS-CoV-2, so bili primerljivi z reakcijami po cepljenju in varnostnim profilom pri udeležencih, ki so bili ob izhodišču seronegativni na SARS-CoV-2.

Odrasli (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) primarne serije cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V odprti fazi te študije je 167 udeležencev od teh udeležencev prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka primarne serije cepljenja. Profil aktivno zbranih neželenih učinkov za poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) je bil podoben tistemu po drugem odmerku v primarni seriji cepljenja.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je imelo profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek. Pogostnost neželenih učinkov po imunizaciji s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bila prav tako podobna ali manjša glede na prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) in glede na drugi odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v primarni seriji cepljenja (100 mikrogramov). Varnostni profil cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (mediana doba spremljanja 113 dni) je bil podoben varnostnemu profilu cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (mediana doba spremljanja 127 dni).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (poživitveni odmerki)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 511 udeležencev prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov), 376 udeležencev pa poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je imel profil reaktogenosti, podoben profilu poživitvenega cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), danega kot drugi poživitveni odmerek.

Spikevax XBB.1.5 (poživitveni odmerek)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax XBB.1.5 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri odraslih, ki še poteka (mRNA-1273-P205, del J). V tej študiji je

50 udeležencev prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax XBB.1.5 (50 mikrogramov), 51 udeležencev pa poživitveni odmerek bivalentnega cepiva v preskušanju Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 mikrogramov).

Profil reaktogenosti cepiva Spikevax XBB.1.5 je bil podoben profilu cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) in profilu cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Mediani čas spremljanja obeh cepljenih skupin v tej vmesni analizi je bil 20 dni (razpon 20 do 22 dni z datumom zaključka zbiranja podatkov 16. maj 2023).

Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri prejemnikih presadkov čvrstih organov
Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo poživitveni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku (četrti odmerek pri cepivih mRNA in tretji odmerek pri cepivih, ki niso cepiva mRNA).

Reaktogenost je bila skladna z znanim profilom cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ni bilo nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropskih farmakoepidemioloških študijah so ocenili presežno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 1,316 (95-% IZ: 1,299; 1,333) dodatnih primerov miokarditisa pri 12-letnih do 29-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je bilo v 28 dneh po drugem odmerku 1,88 (95-% IZ: 0,956; 2,804) dodatnih primerov miokarditisa pri 16-letnih do 24-letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#), in navedejo tudi številko serije (»Lot«) zdravila, če je ta na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in zdravljenje morebitnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti COVID-19, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

Elasomeran in elasomeran/imelasomeran vsebujeta mRNK, enkapsulirano v lipidne nanodelce. mRNK kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 v polni dolžini, ki je modificiran z 2 substitucijama prolina v domeni heptadne ponovitve 1 (S-2P), s čimer se protein bodice stabilizira v prefuzijski konformaciji. Po intramuskularnem injiciranju celice na mestu injiciranja in bezgavke, ki ga drenirajo, privzamejo lipidni nanodelec in tako vnesejo zaporedje mRNK v celice, kjer se prevede v virusno beljakovino. Vnesena mRNK ne vstopa v celično jedro in nima interakcij z genomom ter se ne podvaja. Izraža se prehodno, večinoma z dendritičnimi celicami in subkapsularnimi sinusnimi makrofagi. Izraženi, na membrano vezani protein bodice virusa SARS-CoV-2 imunske celice nato prepoznajo kot tuj antigen. To sproži odziv limfocitov T in B, ki ustvarijo nevtralizirajoča protitelesa, kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19. Nukleozidno spremenjena mRNK v elasomeranu/davesomeranu in v andusomeranu je formulirana v lipidnih delcih, ki omogočajo dostavo nukleozidno spremenjene mRNK v gostiteljske celice in s tem omogočijo izražanje antigena S SARS-CoV-2. Cepivo izzove imunski odziv na antigen S, kar ščiti pred COVID-19.

Klinična učinkovitost

Imunogenost pri odraslih – po odmerku cepiva Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 mikrogramov) v primerjavi z odmerkom bivalentnega cepiva v preskušanju XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax XBB.1.5 (50 mikrogramov) in bivalentnega cepiva, ki vsebuje enakovredni količini mRNA proteina bodice različice Omikron XBB.1.5 in različice Omikron BA.4-5 (25 mikrogramov XBB.1.5/25 mikrogramov BA.4-5) ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri odraslih. V tej študiji je 50 udeležencev prejelo cepivo Spikevax XBB.1.5, 51 udeležencev pa je prejelo bivalentno cepivo v preskušanju XBB.1.5/BA.4-5 v preskušanju (mRNA-1273- P205, del J). Obe skupini sta bili randomizirani v razmerju 1 : 1.

Cepiva so se dajala kot peti odmerek pri odraslih, ki so predhodno prejeli primarno serijo dveh odmerkov katerega koli cepiva mRNA proti COVID-19, poživitveni odmerek katerega koli cepiva mRNA proti COVID-19 in poživitveni odmerek katerega koli bivalentnega cepiva mRNA Original/Omicron BA.4-5.

Cepivo Spikevax XBB.1.5 in bivalentno cepivo XBB.1.5/BA.4-5 sta 15. dan izzvali močne nevtralizirajoče odzive na XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 in D614G. V naboru za imunogenost po protokolu, v katerega so bili zajeti vsi udeleženci s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (N = 49 oziroma N = 50 v skupini s cepivom Spikevax XBB.1.5 oziroma v skupini z bivalentnim cepivom XBB.1.5/BA.4-5), je GMFR (95-% IZ) za cepivo Spikevax XBB.1.5 oziroma bivalentno cepivo XBB.1.5/BA.4-5 15. dan bil 16,7 (12,8; 21,7) oziroma 11,6 (8,7; 15,4) proti XBB.1.5 in 6,3 (4,8; 8,2) oziroma 5,3 (3,9; 7,1) proti BA.4-5.

Za različice, ki jih cepiva niso vsebovala, je GMFR (95-% CI) za cepivo Spikevax XBB.1.5 oziroma bivalentno cepivo XBB.1.5/BA.4-5 15. dan bil 11,4 (8,5; 15,4) oziroma 9,3 (7,0; 12,3) proti XBB.1.16, 5,8 (4,7; 7,3) oziroma 6,1 (4,6; 7,9) proti BQ.1.1 in 2,8 (2,2; 3,5) oziroma 2,3 (1,9; 2,8) proti D614G.

Imunogenost pri udeležencih, starih 18 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 511 udeležencev prejelo poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov), 376 udeležencev pa poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov).

Študija P205, del H je ocenila varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, danega kot drugi poživitveni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo in prvi poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov). V delu F P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) kot drugi

poživitveni odmerek, skupina iz dela F pa služi kot primerjalna skupina znotraj študije, ki ni sočasna s skupino Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

V tej študiji je primarna analiza imunogenosti temeljila na primarnem naboru imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred poživitvenim odmerkom). V primarni analizi je bila opazovana geometrična sredina titra (GMT) (95-odstotni IZ) pred poživitvenim odmerkom 87,9 (72,2; 107,1) in se je 28 dni po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 povečala na 2324,6 (1921,2; 2812,7). GMR 29. dne za 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s 50-mikrogramskim poživitvenim odmerkom cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je znašal 6,29 (5,27; 7,51), kar izpolnjuje vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ > 1).

Ocenjeni GMT nevtralizirajočih protiteles (95-odstotni IZ) proti omikronu BA.4/BA.5, prilagojen za titer pred poživitvenim odmerkom in starostno skupino, je bil 2747,3 (2399,2; 3145,9) in 436,7 (389,1; 490,0) 28 dni po poživitvenih odmerkih cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (95-odstotni IZ) pa je bil 6,29 (5,27; 7,51), kar izpolnjuje vnaprej določeno merilo neinferiornosti (spodnja meja IZ > 0,667).

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocenjujejo v odprti študiji 2./3. faze pri udeležencih, starih 18 let in več, ki še poteka (mRNA-1273-P205). V tej študiji je 437 udeležencev prejelo 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, 377 udeležencev pa 50-mikrogramski poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Del G študije P205 je ocenil varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, danega kot drugi poživitveni odmerek odraslim, ki so predhodno prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (100 mikrogramov) kot primarno serijo cepljenja in poživitveni odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) vsaj 3 mesece pred vključitvijo. V delu F študije P205 so udeleženci študije prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (50 mikrogramov) kot drugi poživitveni odmerek, skupina dela G pa služi kot nesočasna primerjalna skupina znotraj študije za skupino s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

V tej študiji je analiza primarne imunogenosti temeljila na naboru primarne imunogenosti, ki vključuje udeležence brez znakov okužbe s SARS-CoV-2 ob izhodišču (pred poživitvenim odmerkom). V primarni analizi sta bila prvotna geometrična sredina titra (GMT - geometric mean titre) nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 in ustrezni 95-% IZ 6422,3 (5990,1; 6885,7) oziroma 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dni po poživitvenih odmerkih cepiv Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Te GMT predstavljajo razmerje med odzivom cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) proti ancestralnemu sevju SARS CoV-2 (D614G). GMR (97,5-% IZ) je bilo 1,22 (1,08; 1,37), kar je ustrezalo vnaprej določenemu merilu neinferiornosti (spodnja meja 97,5-% IZ \geq 0,67).

Ocenjena GMT nevtralizirajočih protiteles proti omikronu BA.1 29. dan, je bila 2479,9 (2264,5; 2715,8) oziroma 1421,2 (1283,0; 1574,4) v skupini s poživitvenim odmerkom s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oziroma cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), GMR (97,5-% IZ) pa je bila 1,75 (1,49; 2,04), kar je izpolnjevalo vnaprej določeno merilo superiornosti (spodnja meja IZ > 1).

Trimesečna obstojnost protiteles poživitvenega cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 proti COVID-19

Udeleženci v študiji P205 del G so bili zaporedno vključeni v prejemanje 50 mikrogramov cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 376) ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) kot drugega poživitvenega odmerka. Pri udeležencih brez incidence SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izzvalo titre protiteles (opazovano GMT), ki nevtralizirajo Omicron-BA.1, ki so bili pomembno višji (964,4 [834,4; 1114,7]) kot pri

cepivu Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (624,2 [533,1; 730,9]) in podobni med pozitivnimi odmerki proti predhodnem SARS-CoV-2 po treh mesecih.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Študija pri odraslih je bila randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 3. faze (NCT04470427), iz katere so bile izključene imunokompromitirane osebe ali osebe, ki so v obdobju 6 mesecev pred študijo prejele imunosupresive, nosečnice ali osebe z znano anamnezo okužbe z virusom SARS-CoV-2. Sodelujoči s stabilno okužbo z virusom HIV niso bili izključeni. Cepiva proti gripi so bila lahko dana 14 dni pred ali po katerem koli odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). Sodelujoči so smeli prejeti izdelke iz krvi/plazme ali imunoglobuline najmanj 3 mesece pred študijo, da so lahko prejeli placebo ali cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo).

Skupno 30 351 udeležencev so mediani čas 92 dni (razpon: 1–122) spremljali glede razvoja bolezni COVID-19.

Populacija za analizo primarne učinkovitosti (ki se imenuje nabor po protokolu (PSS – Per Protocol Set)) je vključevala 28 207 udeležencev, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 14 134) ali placebo (n = 14 073) in pri katerih je bil status SARS-CoV-2 ob izhodišču negativen. Študijska populacija PPS je vključevala 47,4 % žensk, 52,6 % moških, 79,5 % belcev, 9,7 % Afroameričanov, 4,6 % Azijcev in 6,2 % drugih udeležencev. 19,7 % udeležencev se je opredelilo kot Hispanci ali Južnoameričani. Mediana starost udeležencev je bila 53 let (razpon 18–94). Za vključitev v PPS je bilo dovoljeno okno odmerjanja za dajanje drugega odmerka (ki je načrtovan na 29. dan) od –7 do +14 dni. 98 % oseb je prejelo drugi odmerek od 25 dni do 35 dni po 1. odmerku (kar ustreza od -3 do +7 dni okrog intervala 28 dni).

Primere COVID-19 so potrdili z verižno reakcijo s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT PCR - Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), potrdil pa jih je tudi odbor za klinično presojo. Celokupna učinkovitost cepiva in učinkovitost glede na ključne starostne skupine je predstavljena v preglednici 5.

Preglednica 5: Analiza učinkovitosti cepiva: potrjen COVID-19# ne glede na resnost, z začetkom 14 dni po 2. odmerku – PPS

Starostna skupina (leta)	Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo)			Placebo			% učinkovitosti cepiva (95-% IZ)*
	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	Udeleženci n	Primeri COVID-19 n	Incidenca COVID-19 na 1000 oseb-let	
Skupaj (≥ 18)	14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2875	10 521	156	64 625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33 728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 do < 75	2953	4	5586	2864	22	31 744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41 968	100 % (NE, 100)

COVID-19: simptomatski COVID-19, ki zahteva pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po 2. odmerku.

*Učinkovitost cepiva in 95-% interval zaupanja (IZ) pri stratificiranem Coxovem modelu proporcionalnega tveganja.
**IZ ni prilagojen za multipliciteto. Statistične analize, prilagojene glede na multipliciteto, so bile izvedene v vmesni analizi na osnovi manj primerov COVID-19, o katerih na tem mestu ne poročamo.

Med vsemi udeleženci iz populacije PPS v skupini s cepivom niso poročali o primerih hude bolezni COVID-19, v skupini s placebom pa so poročali o 30 od 185 (16 %) primerih. Od 30 udeležencev s hudo boleznijo jih je bilo 9 hospitaliziranih, 2 od njih pa sta bila sprejeta na oddelek za intenzivno nego. Večina preostalih hudih primerov je izpolnila le merilo nasičenosti s kisikom (SpO₂) za hudo bolezen (≤ 93 % na sobnem zraku).

Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri preprečevanju COVID-19, ne glede na predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 (kar se določi s pomočjo serologije ob izhodišču in s testiranjem vzorca brisa nosnega dela žrela), od 14. dne po 2. odmerku je znašala 93,6 % (95 % IZ: 88,6; 96,5).

Poleg tega je analiza podskupin primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazala podobne ocene dogodka učinkovitosti ne glede na spol, etnično skupino in tudi pri udeležencih s sočasnimi boleznimi, povezanimi z visokim tveganjem za hud COVID-19.

Imunogenost pri odraslih – po poživitvenem odmerku (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Varnost, reaktogenost in imunogenost poživitvenega odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) se ocenjujejo v randomizirani, za opazovalce slepi, s placebom nadzorovani študiji 2. faze za potrditev odmerka pri udeležencih, starih 18 let ali več (NCT04405076), ki še poteka. V tej študiji je 198 udeležencev prejelo dva odmerka (0,5 ml, 100 mikrogramov v razmaku 1 meseca) cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) kot primarno serijo cepljenja. V odprti fazi je 149 udeležencev od teh udeležencev (nabor po protokolu) prejelo enkratni poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) vsaj 6 mesecev po prejemu drugega odmerka v primarni seriji cepljenja. Pokazalo se je, da en poživitveni odmerek (0,25 ml, 50 mikrogramov) povzroči geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR - geometric mean fold rise) nevtralizirajočih protiteles 28 dni po poživitvenem odmerku v primerjavi z nevtralizirajočimi protitelesi pred poživitvenim odmerkom za 12,99 (95-% IZ: 11,04; 15,29). GMFR nevtralizirajočih protiteles ob primerjavi vrednosti 28 dni po drugem odmerku (primarna serija cepljenja) z 28 dnevi po poživitvenem odmerku je bil 1,53 (95-% IZ: 1,32; 1,77).

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarni seriji cepljenja z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 pri odraslih

Varnost in imunogenost heterolognega poživitvenega cepljenja s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so preučevali v študiji na pobudo raziskovalca pri 154 udeležencih. Najkrajši časovni interval med primarno serijo cepljenja proti COVID-19 s cepivom na podlagi vektorja ali RNK in poživitvenim cepljenjem s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je bil 12 tednov (razpon: 12 tednov do 20,9 tedna). Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil 100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili 1 dan pred dajanjem ter na 15. in 29. dan po poživitvenem odmerku. Poživitveni odziv je bil dokazan ne glede na primarno serijo cepljenja.

Na voljo so samo kratkoročni podatki o imunogenosti; dolgotrajna zaščita in imunološki spomin trenutno nista znana.

Varnost in imunogenost sedmih cepiv proti COVID-19 kot tretji (poživitveni) odmerek v Združenem kraljestvu

COV-BOOST je multicentrična, randomizirana študija 2. faze poživitvenega cepljenja proti COVID-19 s tretjim odmerkom na pobudo raziskovalca s podskupino za raziskovanje podrobne imunologije. Udeleženci so bili odrasli, stari 30 let ali več, dobrega fizičnega zdravja (dovoljene so bile blage do zmerne dobro nadzorovane sočasne bolezni), ki so prejeli dva odmerka cepiva Pfizer-BioNTech ali Oxford-AstraZeneca (prvi odmerek decembra 2020, januarja 2021 ali februarja 2021) in pri katerih je ob vključitvi minilo vsaj 84 dni od drugega odmerka. Cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je poživilo protitelesa in nevtralizirajoče odzive ter so ga udeleženci dobro prenašali ne glede na primarno serijo cepljenja. Odmerek, uporabljen za poživitev v tej študiji, je bil

100 mikrogramov. Titre nevtralizirajočih protiteles, izmerjene s testom nevtralizacije psevdovirusa, so ocenili na 28. dan po pozitivnem odmerku.

Klinična učinkovitost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let

Študija pri mladostnikih je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija (NCT04649151) za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, ki še poteka. Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili izključeni iz študije. Skupno je bilo 3732 udeležencev randomiziranih v razmerju 2 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti je bila izvedena pri 3181 udeležencih, ki so prejeli 2 odmerka bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2139) bodisi placebo (n = 1042) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih ali že obstoječih zdravstvenih stanjih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat testa RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), ni bilo nobenega simptomatskega primera COVID-19, v skupini, ki je prejela placebo, pa so bili 4 simptomatski primeri COVID-19.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po primarni seriji cepljenja s cepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti, v kateri so ocenjevali 50-% nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena po podskupinah imunogenosti po protokolu pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let (n = 340), v študiji pri mladostnikih ter pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 296), v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. Razmerje geometričnih sredin (GMR – geometric mean ratio) titrov nevtralizirajočih protiteles pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,08 (95-% IZ: 0,94; 1,24). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,2 % (95-% IZ: -1,8; 2,4). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let – po pozitivnem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s pozitivnim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti pozitivnega odmerka pri udeležencih, starih od 12 let do 17 let, s primerjavo imunskih odzivov po pozitivnem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v študiji z odraslimi. O učinkovitosti 50-mikrogramskega pozitivnega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po pozitivnem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC – geometric mean concentration] nAb in stopnja serološkega odziva [SRR – seroresponse rate]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 12 let do 17 let, prejeli en pozitivni odmerek vsaj 5 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 257 udeležencev s pozitivnim odmerkom v tej študiji in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih (starih ≥ 18 let do ≤ 25 let), ki so predhodno opravili primarno serijo cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali

viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred pozitivnim odmerkom.

GMR pozitivnega odmerka pri mladostnikih za GMC 29. dne v primerjavi z mladimi odraslimi: GMR 57. dne je bil 5,1 (95-% IZ: 4,5; 5,8), kar ustreza merilom neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667 (1/1,5); točkovna ocena \geq 0,8); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -0,8; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Pri 257 udeležencih je bila GMC nAb pred pozitivnim (pozitivni odmerek - 1. dan) 400,4 (95-% IZ: 370,0; 433,4); na 29. dan po pozitivnem odmerku je bila GMC 7172,0 (95-% IZ: 6610,4; 7781,4). GMC po pozitivnem odmerku se je na 29. dan po pozitivnem odmerku povečala približno za 18-krat glede na GMC pred pozitivnim odmerkom, kar dokazuje moč pozitivnega odmerka pri mladostnikih. SRR je bila 100 (95-% IZ: 98,6; 100,0).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča, da o učinkovitosti cepiva sklepamo iz študije pri odraslih.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

V teku je pediatrična študija, ki je randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalce slepa klinična študija 2./3. faze za oceno varnosti, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v Združenih državah Amerike in Kanadi (NCT04796896). Udeleženci z znano anamnezo okužbe s SARS-CoV-2 so bili iz študije izključeni. Skupno je bilo 4011 udeležencev randomiziranih v razmerju 3 : 1, da so prejeli 2 odmerka cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) ali placebo v obliki fiziološke raztopine v razmiku 1 meseca.

Sekundarna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 10. novembra 2021, je bila izvedena pri 3497 udeležencih, ki so prejeli dva odmerka (0,25 ml v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) (n = 2644) bodisi placebo (n = 853) in so imeli negativni izhodiščni status SARS-CoV-2 v naboru po protokolu. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

COVID-19 je bil opredeljen kot simptomatski COVID-19, za katerega je potreben pozitiven rezultat RT-PCR in vsaj 2 sistemska simptoma ali 1 respiratorni simptom. Primeri, ki se začnejo 14 dni po drugem odmerku.

V skupini, ki je prejela cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo), so bili trije primeri COVID-19 (0,1 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa štirje primeri COVID-19 (0,5 %).

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let

Analiza, v kateri so ocenjevali 50-odstotne nevtralizirajoče titre SARS-CoV-2 in stopnje serološkega odziva 28 dni po 2. odmerku, je bila opravljena v podskupini otrok, starih od 6 let do 11 let (n = 319), v pediatrični študiji in pri udeležencih, starih od 18 let do 25 let (n = 295) v študiji pri odraslih. Preiskovanci ob izhodišču niso imeli imunoloških ali viroloških dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2. GMR titrov nevtralizirajočih protiteles pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, je bilo v primerjavi z 18-letniki do 25-letniki 1,239 (95-% IZ: 1,072; 1,432). Razlika v stopnji serološkega odziva je bila 0,1 % (95-% IZ: -1,9; 2,1). Merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% IZ za GMR > 0,67 in spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %) so bila izpolnjena.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 let do 11 let – po pozitivnem odmerku cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo)

Primarni cilj imunogenosti faze s pozitivnim odmerkom te študije je bil sklepati o učinkovitosti pozitivnega odmerka pri udeležencih, starih od 6 let do 11 let, s primerjavo imunskih odzivov po pozitivnem odmerku (29. dan) s tistimi, pridobljenimi po 2. odmerku primarne serije cepljenja (57. dan) pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let) v tisti študiji, kjer je bila dokazana 93-% učinkovitost. O učinkovitosti 25-mikrogramskega pozitivnega odmerka cepiva Spikevax se sklepa, če imunski odzivi po pozitivnem odmerku (geometrična srednja koncentracija [GMC] nAb in

stopnja serološkega odziva [SRR]) izpolnjujeta vnaprej določena merila neinferiornosti (za GMC in SRR) v primerjavi s tistimi, izmerjenimi po zaključku primarne serije cepljenja s 100-mikrogramskimi odmerki cepiva Spikevax med podskupino mladih odraslih (18 let do 25 let) v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih.

V odprti fazi te študije so udeleženci, stari od 6 let do 11 let, prejeli en poživitveni odmerek vsaj 6 mesecev po zaključku primarne serije cepljenja (dva odmerka v razmiku 1 meseca). Populacija za analizo primarne imunogenosti je vključevala 95 udeležencev s poživitvenim odmerkom pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, in naključno podskupino 295 udeležencev iz študije pri mladih odraslih, ki so prejeli dva odmerka cepiva Spikevax v razmiku 1 meseca. Obe skupini udeležencev, vključeni v populacijo za analizo, nista imeli seroloških ali viroloških dokazov okužbe s SARS-CoV-2 pred prvim odmerkom primarne serije cepljenja oziroma pred poživitvenim odmerkom.

Pri 95 udeležencih je bila GMC na 29. dan po poživitvenem odmerku 5847,5 (95-% IZ: 4999,6; 6839,1). SRR je bila 100 (95-% IZ: 95,9; 100,0). Preučevali so serumske ravni nAb pri otrocih, starih od 6 let do 11 let, v podskupini za imunogenost po protokolu z negativnim statusom SARS-CoV-2 pred poživitvenim odmerkom in primerjavo s tistimi pri mladih odraslih (starih od 18 let do 25 let). GMR poživitvenega odmerka za GMC 29. dne v primerjavi z GMC 57. dne pri mladih odraslih je bilo 4,2 (95-% IZ: 3,5; 5,0), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (tj. spodnja meja 95-% IZ > 0,667); razlika SRR je bila 0,7 % (95-% IZ: -3,5; 2,4), kar je izpolnjevalo merila neinferiornosti (spodnja meja 95-% razlike SRR > -10 %).

Vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti so bila izpolnjena, kar omogoča sklepanje o učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva. Hiter odziv s priklicem, viden v 4 tednih po poživitvenem odmerku, je dokaz dobre pripravljenosti imunskega sistema, ki jo povzroči primarna serija cepljenja s cepivom Spikevax.

Klinična učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Opravljena je bila študija 2./3. faze za oceno varnosti, prenašanja, reaktogenosti in učinkovitosti cepiva Spikevax pri zdravih otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let. Študija je vključevala otroke iz 3 starostnih skupin: od 6 let do 11 let, od 2 leti do 5 let in od 6 mesecev do 23 mesecev.

Opisna analiza učinkovitosti za ovrednotenje potrjenih primerov COVID-19, ki so se nabrali do presečnega datuma zbiranja podatkov, 21. februarja 2021, je bila izvedena pri 5476 udeležencih, ki so bili stari od 6 mesecev do 5 let in so prejeli dva odmerka (v 0. in 1. mesecu) bodisi cepiva Spikevax (n = 4105) bodisi placebo (n = 1371) in so imeli negativen izhodiščni status SARS-CoV-2 (t.i. nabor po protokolu za učinkovitost). Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Spikevax, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo opaznih razlik v demografskih značilnostih.

Mediana dolžina spremljanja učinkovitosti po 2. odmerku je bila 71 dni za udeležence, stare od 2 leti do 5 let, in 68 dni za udeležence, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Učinkovitost cepiva v tej študiji so opazovali v obdobju, ko je bila različica B.1.1.529 (omikron) prevladujoča različica v obtoku.

Učinkovitost cepiva v 2. delu nabora po protokolu za učinkovitost, kar zadeva primere COVID-19 14 dni ali več po 2. odmerku, z uporabo »definicije primera COVID-19 P301« (tj. definicije, uporabljene v ključni študiji učinkovitosti pri odraslih) je bila 46,4 % (95 % IZ: 19,8; 63,8) za otroke, stare od 2 leti do 5 let, in 31,5 % (95-% IZ: -27,7; 62,0) za otroke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev.

Imunogenost pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let

Pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 264; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,014 (95-% IZ: 0,881; 1,167), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za GMR \geq 0,67; točkovna ocena \geq 0,8). Geometrični srednji večkratnik povečanja (GMFR od izhodišča do 57. dne za te otroke je bil 183,3 (95-% IZ: 164,03; 204,91). Razlika v stopnjah serološkega odziva (SRR) med otroki in mladimi odraslimi je bila -0,4 %

(95-% IZ: -2,7 %; 1,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike SRR > -10 %).

Za dojenčke in malčke, stare od 6 mesecev do 23 mesecev, je primerjava odzivov nAb na 57. dan v tej podskupini imunogenosti po protokolu 2. dela (n = 230; 25 mikrogramov) z odzivi mladih odraslih (n = 295; 100 mikrogramov) pokazala GMR 1,280 (95-% IZ: 1,115; 1,470), kar izpolnjuje merila uspeha za neinferiornost (tj. spodnja meja 95-% IZ za GMR \geq 0,67; točkovna ocena \geq 0,8). Razlika v stopnjah SRR med dojenčki/malčki in mladimi odraslimi je bila 0,7 % (95 % IZ: -1,0 %; 2,5 %), kar je prav tako izpolnjevalo merila uspeha za neinferiornost (spodnja meja 95-% IZ razlike v stopnji serološkega odziva > -10 %).

V skladu s tem so bila vnaprej določena merila uspeha za cilj primarne imunogenosti izpolnjena za obe starostni skupini, kar je omogočilo sklepanje o učinkovitosti 25 mikrogramov tako pri otrocih, starih od 2 leti do 5 let, kot pri dojenčkih in malčkih, starih od 6 mesecev do 23 mesecev (preglednici 6 in 7).

Preglednica 6. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 6 mesecev do 23 mesecev, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 6 mesecev do 23 mesecev n = 230	od 18 let do 25 let n = 291	od 6 mesecev do 23 mesecev/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ - lower limit of quantification), se nadomestijo z $0,5 \times$ LLOQ. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ - upper limit of quantification), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo > 0,8, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times$ LLOQ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Preglednica 7. Povzetek razmerja geometrične srednje koncentracije in stopnje serološkega odziva – primerjava oseb, starih od 2 leti do 5 let, z udeleženci, starimi od 18 let do 25 let – nabor po protokolu za imunogenost

		od 2 leti do 5 let n = 264	od 18 let do 25 let n = 291	od 2 leti do 5 let/ od 18 let do 25 let	
Test	Časovna točka	GMC (95-% IZ)*	GMC (95-% IZ)*	Razmerje GMC (95-% IZ) ^a	Doseženo merilo neinferiornosti (Da/Ne) ^b
test nevtralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dni po 2. odmerku	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Da
		Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Serološki odziv % (95-% IZ) ^d	Razlika v stopnji serološkega odziva % (95-% IZ) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = geometrična srednja koncentracija

n = število udeležencev z nemanjkajočimi podatki ob izhodišču in na 57. dan

* Poročane vrednosti protiteles, ki so pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ), se nadomestijo z $0,5 \times \text{LLOQ}$. Vrednosti, ki so višje od zgornje meje kvantifikacije (ULOQ), se nadomestijo z ULOQ, če dejanske vrednosti niso na voljo.

^a Log-transformirane ravni protiteles se analizirajo z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA) s spremenljivko skupine (udeleženci, stari od 6 mesecev do 5 let, in mlajši odrasli) kot fiksnim učinkom. Dobljene srednje vrednosti LS, razlika med srednjimi vrednostmi LS in 95-% IZ se pretvorijo nazaj v prvotno lestvico za predstavitev.

^b Neinferiornost je razglašena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razmerje GMC večja od 0,67, z ocenjeno vrednostjo $> 0,8$, in je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnji serološkega odziva več kot -10 %, s točkovno oceno > -5 %.

^c Končna geometrična sredina koncentracij protiteles (GMC) v AU/ml je bila določena s testom mikronevtralizacije SARS-CoV-2.

^d Serološki odziv zaradi cepljenja, specifičen za koncentracijo nevtralizirajočih protiteles SARS-CoV-2 RVP na ravni udeleženca, je v protokolu opredeljen kot sprememba od nižjega LLOQ do enakega ali nad $4 \times \text{LLOQ}$ ali vsaj 4-kratno zvišanje, če je izhodiščna vrednost enaka ali nad LLOQ. 95-% IZ serološkega odziva se izračuna po Clopper-Pearsonovi metodi.

^e Razlike v 95-% IZ stopnje serološkega odziva se izračuna z uporabo mej zaupanja po metodi Miettinen-Nurminen.

Imunogenost pri prejemnikih presadkov čvrstih organov

Varnost, reaktogenost in imunogenost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili v dvodelni odprti študiji faze 3b pri odraslih prejemnikih presadkov čvrstih organov (SOT), vključno s presadki ledvic in jeter (mRNA-1273-P304). Uporabili so odmerek 100 mikrogramov (0,5 ml), kar je bil odobreni odmerek v času izvajanja študije.

V delu A je 128 prejemnikov SOT dobilo tretji odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo). V delu B je 159 prejemnikov SOT dobilo pozitivni odmerek vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku.

V študiji so ocenili imunogenost z merjenjem nevtralizirajočih protiteles proti psevdovirusu, ki je izražal ancestralni sev SARS-CoV-2 (D614G), in sicer 1 mesec po 2. odmerku, 3. odmerku in po pozitivnem odmerku ter do 12 mesecev po zadnjem odmerku v delu A in do 6 mesecev po pozitivnem odmerku v delu B.

Trije odmerki cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so povzročili izboljšane titre nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s stanjem pred 1. odmerkom in po 2. odmerku. Večji delež

prejemnikov SOT, ki so prejeli tri odmerke, je dosegel serološki odziv v primerjavi s tistimi, ki so prejeli dva odmerka. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili pri prejemnikih SOT jeter, ki so dobili tri odmerke, so bile primerljive z odzivi po 2. odmerku, opaženimi pri imunokompetentnih odraslih udeležencih, ki so imeli v izhodišču negativen test na SARS-CoV-2. Odzivi nevtralizirajočih protiteles so bili po 3. odmerku pri prejemnikih SOT ledvic še naprej numerično manjši kot pri prejemnikih SOT jeter. Ravni nevtralizirajočih protiteles, ki so jih opazili en mesec po 3. odmerku, so se ohranile do konca šestih mesecev, pri čemer so ravni protiteles ostale 26-krat višje, stopnja serološkega odziva pa je bila 67-odstotna v primerjavi z izhodiščem.

Četrti (poživitveni) odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je ojačal odziv nevtralizirajočih protiteles pri prejemnikih SOT v primerjavi s stanjem po 3. odmerku, ne glede na prejeta prejšnja cepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ali katera koli kombinacija cepiv, ki vsebujejo mRNA]; vendar pa so imeli prejemniki SOT ledvic numerično manjše odzive nevtralizirajočih protiteles v primerjavi s prejemniki SOT jeter.

Starejši

Cepljenje s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so ocenili pri osebah, starih 6 mesecev in več, vključno s 3768 udeleženci, stari 65 let in več. Učinkovitost cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) je pri starejših (≥ 65 let) in mlajših odraslih udeležencih (18–64 let) enaka.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Študije splošne toksičnosti so bile izvedene na podganah (te so intramuskularno prejele do 4 odmerke, ki so presegali odmerek za človeka, enkrat na vsaka 2 tedna). Opazili so prehodne in reverzibilne edeme in eriteme na mestu injiciranja ter prehodne in reverzibilne spremembe pri rezultatih laboratorijskih preiskav (vključno s povečanjem števila eozinofilcev, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in fibrinogena). Rezultati kažejo na to, da je možnost toksičnosti za ljudi majhna.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študije genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* so bile izvedene z novo lipidno komponento cepiva (SM-102). Rezultati kažejo na to, da je možnost genotoksičnosti pri ljudeh zelo majhna. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji toksičnosti za razvoj je bilo 0,2 ml formulacije cepiva, ki je vsebovala enako količino mRNK (100 mikrogramov) in drugih sestavin, vključenih v en človeški odmerek cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo), štirikrat intramuskularno dane podganjim samicam: 28 dni in 14 dni pred parjenjem

ter na 1. dan in 13. dan brejosti. Odzivi protiteles proti SARS-CoV-2 so bili prisotni pri samicah-materah pred parjenjem in do konca študije na 21. dan laktacije, prav tako pa tudi pri plodovih in potomcih. Prišlo ni do nikakršnih s cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost in brejost samic, razvoj zarodka, ploda ali potomca ali na razvoj po rojstvu. Podatkov o prehajanju cepiva Spikevax (prvotno odobreno cepivo) skozi placento ali izločanje v mleko ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)
holesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolijev klorid
ocetna kislina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili ali redčiti.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta večodmerna viala (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko neodprto vialo s cepivom največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo. V tem obdobju lahko do 12 ur porabite za prevoz cepiva pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte vialne cepiva, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod pogojem, da se po odtalitvi neodprta viala, shranjena pri temperaturi od 2 °C do 8 °C** in zaščitena pred svetlobo, **uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od -50 °C do -15 °C shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Neodprto cepivo lahko shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Prebodene večodmerne vialne (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 19 ur pri temperaturi od 2 °C do 25 °C po prvem prebodenju (znotraj dovoljenega roka uporabnosti 30 dni oziroma 14 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in vključno s 24 urami pri temperaturi od 8 °C do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj. Če se cepivo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Neodprta enoodmerna viala (Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje)

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko enoodmerne viale največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo. V tem obdobju lahko enoodmerne viale do 12 ur prevažate pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za neodprte enoodmerne viale, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi enoodmerna viala, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Enoodmerne viale lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

9 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 9-mesečnega obdobja, po odstranitvi iz zamrzovalnika, lahko napolnjene injekcijske brizge največ 30 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, zaščitene pred svetlobo (glejte poglavje 6.4).

Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana tudi za napolnjene injekcijske brizge, shranjene 12 mesecev pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, **pod pogojem, da se po odtalitvi napolnjena injekcijska brizga, shranjena pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ in zaščitena pred svetlobo, uporabi najkasneje v 14 dneh** (namesto v 30 dneh, če se pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ shranjuje 9 mesecev), pri čemer se ne sme preseči skupnega časa shranjevanja 12 mesecev.

Po odtalitvi cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 ur po odstranitvi iz hladilnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vial)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja večodmerne vial po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Prevoz odtaljenih večodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

Če prevoz pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih vial v tekočem stanju do 12 ur pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ko se viale odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, se vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vial)

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Enoodmerno vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od –50 °C do –15 °C ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih enoodmernih vial v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ko se enoodmerne vialo odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, se enoodmernih vial ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –50 °C do –15 °C).

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi glejte poglavje 6.3.

Prevoz napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Če prevoz pri temperaturi od –50 °C do –15 °C ni izvedljiv, razpoložljivi podatki podpirajo prevoz ene ali več odtaljenih napolnjenih injekcijskih brizg v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (znotraj 30-dnevnega oziroma 14-dnevnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ko se napolnjene injekcijske brizge odtalijo in prevažajo v tekočem stanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, se jih ne sme ponovno zamrzniti in jih je treba do uporabe shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo)

2,5 ml disperzije v večodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1, ali ciklični olefinski polimer z notranjo pregradno prevleko) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikost pakiranja:

10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

0,5 ml disperzije v enoodmerni viali (steklo tipa 1 ali steklo, enakovredno steklu tipa 1) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in modro plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (iz aluminija).

Velikosti pakiranja:

1 enoodmerna viala

10 enoodmernih vial

Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml disperzije v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z zamaškom (prevlečena bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (bromobutilna guma, brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 1 prozoren pretisni omot, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ali v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikosti pakiranja:

1 napolnjena injekcijska brizga

10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Cepivo mora pripraviti in dajati usposobljen zdravstveni delavec, z uporabo aseptičnih tehnik, da se tako zagotovi sterilnost disperzije.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne viale)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax XBB.1.5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Priporočljivo je, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Vsaka večodmerna viala vsebuje dodatno količino, ki zagotavlja, da je mogoče iz nje dobiti 5 odmerkov po 0,5 ml ali največ 10 odmerkov po 0,25 ml, odvisno od posameznikove starosti.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 8). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 8. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14
dni

Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

Vsak odmerek cepiva vzemite iz vialo z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo. Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko vialo. Prebodeno vialo zavrzite po 19 urah.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax XBB.1.5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 1 ali 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 9).

Preglednica 9. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so viale odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Večodmerne vialo

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

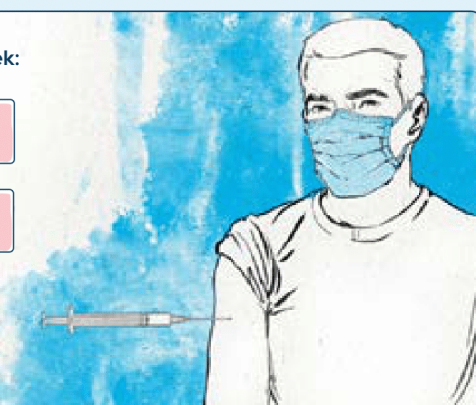
Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je na voljo v napoljnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (50 mikrogramov andusomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 1 do 2 napoljnjeni injekcijski brizgi, odvisno od velikosti pakiranja) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 10).

Preglednica 10. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax XBB.1.5 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napoljnjeni injekcijski brizgi Spikevax XBB.1.5. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami Spikevax XBB.1.5

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax XBB.1.5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprost. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.

Odstranjevanje

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 3. oktober 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN)
IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine (učinkovin)

LONZA AG
Lonzastrasse 2
Visp 3930
Švica

ModernaTX, Inc.
One Moderna Way
Norwood, MA 02062
ZDA

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
ZDA

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španija

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francija 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Španija

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Španija

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi
110
20900 Monza
Italija

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (pri farmakovigilanci ali zmanjševanju tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (VEČODMERNNA VIALA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 5 ml.
En odmerek (0,5 ml) vsebuje 100 mikrogramov elasomerana.
En odmerek (0,25 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

večodmerna viala
5 ml

6. DRUGI PODATKI



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite www.modernacovid19global.com.
Datum/čas zavrženja cepiva:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (VEČODMERNNA VIALA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 2,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana. En odmerek (0,25 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

večodmerna viala
2,5 ml

6. DRUGI PODATKI



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite www.modernacovid19global.com.
Datum/čas zavrženja cepiva:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje
elasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (VEČODMERNI VIALI)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 2,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana. En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrograma elasomerana in 12,5 mikrograma imelasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamoljev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

večodmerna viala
2,5 ml

6. DRUGI PODATKI



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite www.modernacovid19global.com.
Datum/čas zavrženja cepiva:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (VEČODMERNI VIALI)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana. En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrograma elasomerana in 12,5 mikrograma imelasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamoljev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju.

Vialo shranjujte v zunanji ovojini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

večodmerna viala
5 ml

6. DRUGI PODATKI



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite www.modernacovid19global.com.
Datum/čas zavrženja cepiva:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (ENOODMERNNA VIALA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena enoodmerna viala vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 enoodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA ENOODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 µg/25 µg disperzija za injiciranje
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

enoodmerna viala
0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 napoljenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 µg/25 µg disperzija za injiciranje
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (VEČODMERNI VIALI)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/davesomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 2,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana. En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrogramov elasomerana in 12,5 mikrogramov davesomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamoljev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/davesomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

večodmerna viala
2,5 ml

6. DRUGI PODATKI



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite www.modernacovid19global.com.
Datum/čas zavrženja cepiva:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (ENOODMERNNA VIALA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/davesomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena enoodmerna viala vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 enoodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA ENOODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 µg/25 µg disperzija za injiciranje
elasomeran/davesomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

enoodmerna viala
0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/davesomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 µg/25 µg disperzija za injiciranje
elasomeran/davesomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (VEČODMERNNA VIALA)****1. IME ZDRAVILA**

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
andusomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 2,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana.
En odmerek (0,25 ml) vsebuje 25 mikrogramov andusomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/011 (steklo)
EU/1/20/1507/012 (ciklični olefinski polimer)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VEČODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
andusomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

večodmerna viala
2,5 ml

6. DRUGI PODATKI



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite www.modernacovid19global.com.
Datum/čas zavrženja cepiva:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (ENOODMERNNA VIALA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19
andusomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena enoodmerna viala vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
1 enoodmerna viala
10 enoodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/013
EU/1/20/1507/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA ENOODMERNI VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax XBB.1.5 50 µg disperzija za injiciranje
andusomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

enoodmerna viala
0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)

1. IME ZDRAVILA

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
andusomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml. En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: SM-102, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injiciranje.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.



Za navodilo za uporabo optično preberite kodo ali obiščite spletno stran
www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Preberite navodilo za uporabo za informacije o roku uporabnosti in dodatne informacije o shranjevanju.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1507/015
EU/1/20/1507/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spikevax XBB.1.5 50 µg disperzija za injiciranje
andusomeran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularna uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Spikevax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax
3. Kako se daje cepivo Spikevax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Spikevax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Spikevax in za kaj ga uporabljamo

Spikevax je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. Cepivo prejmejo odrasli in otroci, stari 6 mesecev ali več. Učinkovina v cepivu Spikevax je mRNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2. mRNK je vgrajena v lipidne nanodelce SM-102.

Ker cepivo Spikevax ne vsebuje virusa, ne bo povzročilo bolezni COVID-19.

Kako deluje cepivo

Cepivo Spikevax spodbuja naravno obrambo telesa (imunski sistem). Cepivo deluje tako, da telo proizvede zaščito (protitelesa) proti virusu, ki povzroča bolezen COVID-19. Cepivo Spikevax uporablja snov, imenovano informacijska ribonukleinska kislina (mRNK), ki prenaša navodila, ki jih celice v telesu lahko uporabijo za izdelavo proteina bodice, ki je tudi na virusu. Celice nato ustvarijo protitelesa proti proteinu bodice za boj proti virusu. To vam bo pomagalo pri zaščiti proti bolezni COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax

Ne smete prejeti cepiva, če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete cepivo Spikevax, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste že kdaj imeli hudo, življenjsko nevarno **alergijsko** reakcijo po prejemu katerega koli drugega cepiva ali po tem, ko ste v preteklosti prejeli cepivo Spikevax;
- imate zelo šibak ali ogrožen imunski sistem;
- ste kadar koli omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate motnje strjevanja krvi;
- imate močno zvišano telesno temperaturo ali hudo okužbo; še vedno pa lahko prejmete cepivo, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, kot je denimo prehlad;
- imate kakršno koli resno bolezen;
- če občutite tesnobo, povezano z injekcijami.

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4).

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.

V večini primerov miokarditisa in perikarditisa pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego, prišlo pa je tudi do primerov s smrtnim izidom.

Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so zasoplost (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se pojavijo ti znaki, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete cepivo Spikevax.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome)

Po cepljenju s cepivom Spikevax so poročali o nekaj primerih izbruhov sindroma kapilarnega prepuščanja (ki povzroča uhajanje tekočine iz majhnih krvnih žil (kapilar), kar povzroči hitro otekanje rok in nog, nenadno povečanje telesne mase in občutek omedlevice, nizek krvni tlak). Če ste že imeli epizode CLS, se pred cepljenjem s cepivom Spikevax posvetujte z zdravnikom.

Trajanje zaščite

Podobno kot pri drugih cepivih primarna serija cepljenja z 2 odmerkoma cepiva Spikevax morda ne bo povsem zaščitila vseh tistih, ki cepivo prejmejo, prav tako pa ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo Spikevax se ne priporoča za otroke, mlajše od 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Spikevax

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Cepivo Spikevax lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje cepiva Spikevax.

Imunokompromitirane osebe

Če ste imunokompromitirani, boste morda prejeli tretji odmerek cepiva Spikevax. Učinkovitost cepiva Spikevax bo pri ljudeh, ki so imunokompromitirani, morda manjša tudi po tretjem odmerku. Zato morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje bolezni COVID-19. Če je ustrezno, se morajo cepiti tudi ljudje, s katerimi ste v tesnih stikih. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden prejmete to cepivo. Cepivo Spikevax se lahko uporablja med nosečnostjo. Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o

učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili.

Cepivo Spikevax se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se po cepljenju ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev. Preden vozite ali upravljate stroje, počakajte, da izzvenijo morebitni učinki cepiva.

Cepivo Spikevax vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli cepivo Spikevax

Preglednica 1. Odmerjanje cepiva Spikevax za primarno serijo cepljenja, tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah in poživitvene odmerke

Jakost	Vrsta cepljenja	Starost(i)	Odmerek	Priporočila
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje	primarna serija cepljenja	osebe, stare 12 let in več	2 (dva) odmerka (po 0,5 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 100 mikrogramov mRNK)	Priporočljivo je, da se drugi odmerek da 28 dni po prvem odmerku.
		otroci, stari od 6 let do 11 let	2 (dva) odmerka (po 0,25 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK, kar je polovični odmerek primarnega odmerka pri osebah, starih 12 let in več)	
	tretji odmerek pri hudo imunokompromit iranih osebah	osebe, stare 12 let in več	1 (en) odmerek po 0,5 ml, ki vsebuje 100 mikrogramov mRNK	Tretji odmerek se lahko da najmanj 28 dni po drugem odmerku.
		otroci, stari od 6 let do 11 let	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	
	poživitveni odmerek	osebe, stare 12 let in več	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	Cepivo Spikevax se lahko uporablja kot poživitveni odmerek pri osebah, starih 12 let in več, ki so prejele primarno serijo cepljenja s cepivom Spikevax ali

Jakost	Vrsta cepljenja	Starost(i)	Odmerek	Priporočila	
				primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali adenovirusnega vektorskega cepiva, vsaj 3 mesece po zaključku primarne serije cepljenja.	
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi*	primarna serija cepljenja†	otroci, stari od 6 let do 11 let	2 (dva) odmerka (po 0,5 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK)	Priporočljivo je, da se drugi odmerek da 28 dni po prvem odmerku.	
		otroci, stari od 6 mesecev do 5 let	2 (dva) odmerka (po 0,25 ml za vsak odmerek, ki vsebuje 25 mikrogramov mRNK, kar je polovica primarnega odmerka pri otrocih, starih od 6 let do 11 let)*		
	tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah‡	otroci, stari od 6 let do 11 let	1 (en) odmerek po 0,5 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	Tretji odmerek se lahko da najmanj 28 dni po drugem odmerku.	
		otroci, stari od 6 mesecev do 5 let	1 (en) odmerek po 0,25 ml, ki vsebuje 25 mikrogramov mRNK*		
	poživitveni odmerek	osebe, stare 12 let in več		1 (en) odmerek po 0,5 ml, ki vsebuje 50 mikrogramov mRNK	Cepivo Spikevax se lahko uporablja kot poživitveni odmerek pri osebah, starih 6 let in več, ki so prejele primarno serijo cepljenja s cepivom Spikevax ali primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali adenovirusnega vektorskega cepiva,
			otroci, stari od 6 let do 11 let	1 (en) odmerek 0,25 ml, ki vsebuje 25 mikrogramov mRNK*	

Jakost	Vrsta cepljenja	Starost(i)	Odmerek	Priporočila
				vsaj 3 mesece po zaključku primarne serije cepljenja.

*Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.

†Za primarno serijo cepljenja za osebe, stare 12 let in več, je treba uporabiti vialo z jakostjo 0,2 mg/ml.

‡Za tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah, starih 12 let in več, je treba uporabiti vialo z jakostjo 0,2 mg/ml.

Če izpustite obisk za svoj drugi primarni odmerek cepiva Spikevax

- Če izpustite obisk, se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro čim prej dogovorite za drug obisk.
- Če izpustite načrtovano injekcijo, morda niste povsem zaščiteni pred boleznijo COVID-19.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo cepivo injicirali v mišico (intramuskularno injiciranje) na nadlakti.

Po vsakem injiciranju cepiva vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra najmanj **15 minut** spremljali, da zaznajo morebitne znake alergijske reakcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov alergijske reakcije, takoj poiščite **nujno** zdravniško pomoč:

- omedlevica ali omotičnost,
- spremembe srčnega utripa,
- zasoplost,
- piskajoče dihanje,
- otekanje ustnic, obraza ali grla,
- koprivnica ali izpuščaj,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- bolečine v trebuhu.

Če opazite kateri koli drug neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Ti neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- otekanje/občutljivost v pod pazduhah,
- zmanjšan apetit (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- razdražljivost/jok (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- glavobol,
- zaspanost (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih in okorelost,
- bolečina ali oteklina na mestu injiciranja,
- pordelost na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju),
- občutek hude utrujenosti,

- mrzlica,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- driska,
- izpuščaj,
- izpuščaj ali koprivnica na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- srbečica na mestu injiciranja,
- omotica,
- bolečine v trebuhu,
- dvignjen, srbeč izpuščaj (koprivnica) (ki se lahko pojavi od časa injiciranja do približno dva tedna po injiciranju).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):

- začasno enostransko povešanje obraza (Bellova paraliza),
- otekanje obraza (do otekanja obraza lahko pride pri osebah, ki so prejele kozmetične injekcije v obraz),
- zmanjšano občutenje dotika ali drugih čutnih zaznav,
- nenavaden občutek v koži, na primer mravljinčenje ali gomazenje (parestezija).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb):

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mreže, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko zasoplost, palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost:

- huda alergijska reakcija s težavami z dihanjem (anafilaksija),
- reakcija povečane občutljivosti na cepivo ali njegovega neprenašanja zaradi odziva imunskega sistema (preobčutljivost),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- obsežna oteklina cepljene okončine,
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna in bili so začasni),
- izpuščaj, ki ga sprožijo zunanji dražljaji, kot so močno božanje, praskanje ali pritisk na kožo (fizikalna urtikarija),
- izbočen, srbeč izpuščaj, ki traja več kot šest tednov (kronična urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Spikevax

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi cepiva ter rokovanju z njim so opisane v poglavju, namenjenemu zdravstvenim delavcem, na koncu navodil za uporabo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Spikevax

Preglednica 2. Sestava glede na vrsto vsebnika

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje	večodmerna viala	največ 10 odmerkov, vsak po 0,5 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 100 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
		največ 20 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,25 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje	večodmerna viala	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
		največ 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,25 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov elasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Druge sestavine cepiva so SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamoljev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Izgled cepiva Spikevax in vsebina pakiranja

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v 5-ml stekleni viali z gumijastim zamaškom in rdečo plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v 2,5-ml stekleni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo Spikevax je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom in pokrovčkom konice (brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napoljenih injekcijskih brizg

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

Za večodmerne vial

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španija

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francija 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Španija

Za napolnjeno injekcijsko brizgo

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Optično preberite kodo z mobilno napravo, če želite navodilo za uporabo prebrati v drugih jezikih.



Lahko pa tudi obiščete spletno stran <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Shranjevanje in priprava na dajanje

Cepljenje s cepivom Spikevax mora izvajati usposobljen zdravstveni delavec.

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite.

Cepivo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.

Cepivo Spikevax je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.

Viale in napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne viale z rdečo plastično odstranljivo zaporko)

Iz ene večodmerne viale se lahko vzame deset (10) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ dvajset (20) odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Priporočamo, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu. Viale z rdečo zaporko ne prebodite več kot 20-krat.

Prepričajte se, da ima viala rdečo odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,2 mg/ml. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 3). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 3. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na hladnem, do sobne temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na hladnem, do sobne temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19 ur
Hladilnik ali sobna temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.
Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz viale z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavržiti.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo z modro plastično odstranljivo zaporko)

Iz ene večodmerne vialo se lahko vzame pet (5) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ 10 odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Priporočamo, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 4). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 4. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na hladnem, da sobna temperatura
8 °C do 25 °C

ALI

14 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na hladnem, da sobna temperatura
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19 ur
Hladilnik ali sobna temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.
Prebodeno vialo zavrzite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz viala z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.

Cepivo Spikevax je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (50 mikrogramov) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Med shranjevanjem kar najbolj zmanjšajte izpostavljenost sobni svetlobi ter se izogibajte neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 5). Kadar napolnjeno injekcijsko brizgo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 5. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax 50 mikrogramov. Če je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprosti. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.
- Po odtaljevanju ne zamrzujte ponovno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Odmerjanje in režim

Preglednica 6. Odmerjanje cepiva Spikevax za primarno serijo cepljenja, tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah in poživitvene odmerke

Cepljenje	Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje	Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi*
Primarna serija cepljenja	osebe, stare 12 let in več dve 0,5 ml injekciji	Navedba smiselno ni potrebna.†

Cepljenje	Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje	Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje in Spikevax 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi*
Priporočljivo je, da drugi odmerek istega cepiva prejmete 28 dni po prvem odmerku, da se zaključi cepljenje.	otroci, stari od 6 let do 11 let dve 0,25 ml injekciji	otroci, stari od 6 let do 11 let dve 0,5 ml injekciji
	Navedba smiselno ni potrebna.	otroci, stari od 6 mesecev do 5 let dve 0,25 ml injekciji*
Tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah najmanj 1 mesec po drugem odmerku	osebe, stare 12 let in več 0,5 ml	Navedba smiselno ni potrebna.‡
	otroci, stari od 6 let do 11 let 0,25 ml	otroci, stari od 6 let do 11 let 0,5 ml
	Navedba smiselno ni potrebna.	otroci, stari od 6 mesecev do 5 let 0,25 ml*
Poživitveni odmerek lahko se da vsaj 3 mesece po drugem odmerku	osebe, stare 12 let in več 0,25 ml	osebe, stare 12 let in več 0,5 ml
	Navedba smiselno ni potrebna.	osebe, stare 6 let in več 0,25 ml*

* Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte za dajanje delnega volumna 0,25 ml.

† Za primarno serijo cepljenja za osebe, stare 12 let in več, je treba uporabiti vialo z jakostjo 0,2 mg/ml.

‡ Za tretji odmerek pri hudo imunokompromitiranih osebah, starih 12 let in več, je treba uporabiti vialo z jakostjo 0,2 mg/ml.

Kot velja za vsa cepiva, ki se injicirajo, morata biti vedno na voljo takojšnje zdravljenje in nadzor za primer anafilaktične reakcije po dajanju cepiva Spikevax.

Osebe mora zdravstveni delavec opazovati vsaj 15 minut po cepljenju.

Štirivalentno cepivo proti gripi z visokimi odmerki se lahko daje sočasno s cepivom Spikevax. Cepiva Spikevax ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti, pri dojenčkih in majhnih otrocih pa anterolateralni del stegna. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Napolnjene injekcijske brizge

Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo). Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprostí. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.. Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi. Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje. Celoten odmerek dajte intramuskularno. Po uporabi brizgo zavrzite. Samo za enkratno uporabo.

Navodilo za uporabo

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
(50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/imelasomeran**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
3. Kako se daje cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in za kaj ga uporabljamo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje boleznih COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. Cepivo prejmejo odrasli in otroci, stari 6 let ali več. Učinkovina v cepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je mRNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2. mRNK je vgrajena v lipidne nanodelce SM-102.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je samo za osebe, ki so predhodno prejele vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

Ker cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne vsebuje virusa, ne bo povzročilo boleznih COVID-19.

Kako deluje cepivo

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 spodbuja naravno obrambo telesa (imunski sistem). Cepivo deluje tako, da telo proizvede zaščito (protitelesa) proti virusu, ki povzroča bolezen COVID-19. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 uporablja snov, imenovano informacijska ribonukleinska kislina (mRNK), ki prenaša navodila, ki jih celice v telesu lahko uporabijo za izdelavo proteina bodice, ki je tudi na virusu. Celice nato ustvarijo protitelesa proti proteinu bodice za boj proti virusu. To vam bo pomagalo pri zaščiti proti bolezni COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Ne smete prejeti cepiva, če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste že kdaj imeli hudo, življenjsko nevarno **alergijsko** reakcijo po prejemu katerega koli drugega cepiva ali po tem, ko ste v preteklosti prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo);
- imate zelo šibak ali ogrožen imunski sistem;
- ste kadar koli omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate motnje strjevanja krvi;
- imate močno zvišano telesno temperaturo ali hudo okužbo; še vedno pa lahko prejmete cepivo, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, kot je denimo prehlad;
- imate kakršno koli resno bolezen;
- če občutite tesnobo, povezano z injekcijami.

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4).

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.

V večini primerov miokarditisa in perikarditisa pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego, prišlo pa je tudi do primerov s smrtnim izidom.

Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so zasoplost (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se pojavijo ti znaki, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome)

Po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruhov sindroma kapilarnega prepuščanja (ki povzroča uhajanje tekočine iz majhnih krvnih žil (kapilar), kar povzroči hitro otekanje rok in nog, nenadno povečanje telesne mase in občutek omedlevice, nizek krvni tlak). Če ste že imeli epizode CLS, se pred cepljenjem s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 posvetujte z zdravnikom.

Trajanje zaščite

Podobno kot pri drugih cepivih tretji odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 morda ne bo povsem zaščitil vseh tistih, ki cepivo prejmejo, prav tako pa ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se ne priporoča za otroke, mlajše od 6 let.

Druga zdravila in cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Imunokompromitirane osebe

Učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bo morda manjša pri ljudeh, ki so imunokompromitirani. Zato morate v teh primerih še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje bolezni COVID-19. Če je ustrezno, se morajo cepiti tudi ljudje, s katerimi ste v tesnih stikih. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden prejmete to cepivo. Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Ker so razlike med obema cepivoma povezane samo s proteinom bodice v cepivu in ni klinično pomembnih razlik, se lahko cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar ni pričakovati učinkov na dojenega novorojenčka/otroka. Podatki pri ženskah, ki so dojile po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otrocih. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se po cepljenju ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev. Preden vozite ali upravljate stroje, počakajte, da izzvenijo morebitni učinki cepiva.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Osebe, stare 12 let in več

Odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml in se da vsaj 3 mesece po zadnjem predhodnem odmerku cepiva proti COVID-19.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml in se da vsaj 3 mesece po zadnjem predhodnem odmerku cepiva proti COVID-19.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo cepivo injicirali v mišico (intramuskularno injiciranje) na nadlakti.

Po vsakem injiciranju cepiva vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra najmanj **15 minut** spremljali, da zaznajo morebitne znake alergijske reakcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se uporablja samo pri osebah, ki so predhodno prejele vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

Za podrobnosti o primarni seriji cepljenja za osebe, stare 6 let in več, glejte navodilo za uporabo cepiva Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injiciranje.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov alergijske reakcije, takoj poiščite **nujno** zdravniško pomoč:

- omedlevica ali omotičnost,
- spremembe srčnega utripa,
- zasoplost,
- piskajoče dihanje,
- otekanje ustnic, obraza ali grla,
- koprivnica ali izpuščaj,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- bolečine v trebuhu.

Če opazite kateri koli drug neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Ti neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- otekanje/občutljivost v pod pazduhah,
- zmanjšan apetit (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- razdražljivost/jok (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- glavobol,
- zaspanost (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih in okorelost,
- bolečina ali oteklina na mestu injiciranja,
- pordelost na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju),
- občutek hude utrujenosti,
- mrzlica,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- driska,
- izpuščaj,
- izpuščaj ali koprivnica na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- srbečica na mestu injiciranja,
- omotica,
- bolečine v trebuhu,
- dvignjen, srbeč izpuščaj (koprivnica) (ki se lahko pojavi od časa injiciranja do približno dva tedna po injiciranju).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):

- začasno enostransko povešanje obraza (Bellova paraliza),
- otekanje obraza (do otekanja obraza lahko pride pri osebah, ki so prejele kozmetične injekcije v obraz),
- zmanjšano občutenje dotika ali drugih čutnih zaznav,
- nenavaden občutek v koži, na primer mravljinčenje ali gomazenje (parestezija).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb):

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mreže, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko zasoplost, palpitanje ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost:

- huda alergijska reakcija s težavami z dihanjem (anafilaksija),
- reakcija povečane občutljivosti na cepivo ali njegovega neprenašanja zaradi odziva imunskega sistema (preobčutljivost),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- obsežna oteklina cepljene okončine,
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna in bili so začasni),
- izpuščaji, ki ga sprožijo zunanji dražljaji, kot so močno božanje, praskanje ali pritisk na kožo (fizikalna urtikarija),
- izbočen, srbeč izpuščaj, ki traja več kot šest tednov (kronična urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi cepiva ter rokovanju z njim so opisane v poglavju, namenjenemu zdravstvenim delavcem, na koncu navodil za uporabo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Preglednica 1. Sestava glede na vrsto vsebnika

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje	2,5-ml večodmerna viala	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene
	5-ml večodmerna viala	10 odmerkov, vsak po 0,5 ml, ali 20 odmerkov, vsak po 0,25 ml	

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
			v lipidne nanodelce SM-102). En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrograma elasomerana in 12,5 mikrograma imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Imelasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira za kodon optimizirano predfuzijsko stabilizirano konformacijsko različico (K983P in V984P) polne dolžine glikoproteina bodice virusa SARS-CoV-2 (različica omikron, B.1).

Druge sestavine cepiva so SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{2-hidroksietil}[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Izgled cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 in vsebina pakiranja

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v 2,5-ml ali 5-ml stekleni večodmerni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja:

10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v 0,5-ml stekleni enoodmerni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 enoodmernih vial

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom in pokrovčkom konice (brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španija

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francija 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Španija

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

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza
Italija

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Optično preberite kodo z mobilno napravo, če želite navodilo za uporabo prebrati v drugih jezikih.



Lahko pa tudi obiščete spletno stran <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo z modro plastično odstranljivo zaporko)

Cepljenje s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 mora izvajati usposobljen zdravstveni delavec.

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite.

Cepivo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.

Viale se shranjujejo v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Iz ene večodmerne vialo se lahko vzame pet (5) ali deset (10) odmerkov (vsak po 0,5 ml), odvisno od velikosti vialo. Iz ene večodmerne vialo se lahko vzame deset (10) ali dvajset (20) odmerkov (vsak po 0,25 ml), odvisno od velikosti vialo.

Priporočamo, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Prepričajte se, da ima vialo modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če ima vialo modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 2). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 2. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	2 °C do 8 °C	2 uri 30 minut	15 °C do 25 °C	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na hladnem, do sobne temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14 dni
Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24 ur
Shranjevanje na hladnem, do sobne temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19 ur
Hladilnik ali sobna temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.
Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz vial z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebode za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerna viala)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite. Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 3).

Preglednica 3. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so viala odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je na voljo v napoljnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov imelasomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Med shranjevanjem kar najbolj zmanjšajte izpostavljenost sobni svetlobi ter se izogibajte neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napoljnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 4). Kadar napolnjeno injekcijsko brizgo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 4. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minut)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napoljnjeni injekcijski brizgi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprost. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite..
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.
- Po odtaljevanju ne zamrzujte ponovno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Odmerjanje in režim

Osebe, stare 12 let ali več

Odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml in se daje vsaj 3 mesece po zadnjem predhodnem odmerku cepiva proti COVID-19.

Otroci, stari od 6 let do 11 let

Odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml in se daje vsaj 3 mesece po zadnjem predhodnem odmerku cepiva proti COVID-19.

Kot velja za vsa cepiva, ki se injicirajo, morata biti vedno na voljo takojšnje zdravljenje in nadzor za primer anafilaktične reakcije po dajanju cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Osebe mora zdravstveni delavec opazovati vsaj 15 minut po cepljenju.

Ni podatkov za oceno sočasnega dajanja cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 z drugimi cepivi. Cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Večodmerne vial

Uporaba

Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

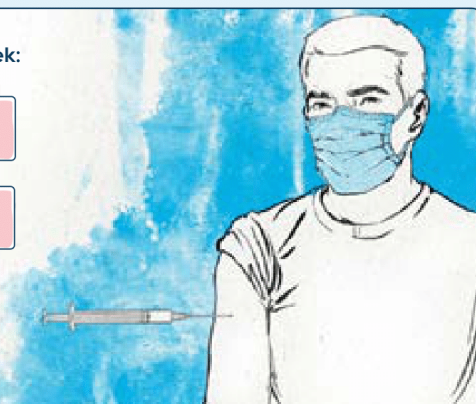
Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Napolnjene injekcijske brizge

Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo). Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprostí. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite. Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi. Snemite pokrovček igle,

ko ste pripravljeni za dajanje. Celoten odmerek dajte intramuskularno. Po uporabi brizgo zavrzite. Samo za enkratno uporabo.

Navodilo za uporabo

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
(50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
elasomeran/davesomeran**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. Cepivo prejmejo odrasli in otroci, stari 6 mesecev ali več. Učinkovina v cepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je mRNA, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2. mRNA je vgrajena v lipidne nanodelce SM-102.

Ker cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne vsebuje virusa, ne bo povzročilo bolezni COVID-19.

Kako deluje cepivo

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 spodbuja naravno obrambo telesa (imunski sistem). Cepivo deluje tako, da telo proizvede zaščito (protitelesa) proti virusu, ki povzroča bolezen COVID-19. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 uporablja snov, imenovano informacijska ribonukleinska kislina (mRNA), ki prenaša navodila, ki jih celice v telesu lahko uporabijo za izdelavo proteina bodice, ki je tudi na virusu. Celice nato ustvarijo protitelesa proti proteinu bodice za boj proti virusu. To vam bo pomagalo pri zaščiti proti bolezni COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Ne smete prejeti cepiva, če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste že kdaj imeli hudo, življenjsko nevarno **alergijsko** reakcijo po prejemu katerega koli drugega cepiva ali po tem, ko ste v preteklosti prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo);
- imate zelo šibak ali ogrožen imunski sistem;
- ste kadar koli omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate motnje strjevanja krvi;
- imate močno zvišano telesno temperaturo ali hudo okužbo; še vedno pa lahko prejmete cepivo, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, kot je denimo prehlad;
- imate kakršno koli resno bolezen;
- če občutite tesnobo, povezano z injekcijami.

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4).

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.

V večini primerov miokarditisa in perikarditisa pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego, prišlo pa je tudi do primerov s smrtnim izidom.

Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so zasoplost (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se pojavijo ti znaki, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome)

Po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruhov sindroma kapilarnega prepuščanja (ki povzroča uhajanje tekočine iz majhnih krvnih žil (kapilar), kar povzroči hitro otekanje rok in nog, nenadno povečanje telesne mase in občutek omedlevice, nizek krvni tlak). Če ste že imeli epizode CLS, se pred cepljenjem s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 posvetujte z zdravnikom.

Trajanje zaščite

Podobno kot pri drugih cepivih tretji odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 morda ne bo povsem zaščitil vseh tistih, ki cepivo prejmejo, prav tako pa ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ne priporoča za otroke, mlajše od 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Imunokompromitirane osebe

Učinkovitost cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 bo morda manjša pri ljudeh, ki so imunokompromitirani. Zato morate v teh primerih še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za

preprečevanje bolezni COVID-19. Če je ustrezno, se morajo cepiti tudi ljudje, s katerimi ste v tesnih stikih. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden prejmete to cepivo. Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo. Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Ker so razlike med obema cepivoma povezane samo s proteinom bodice v cepivu in ni klinično pomembnih razlik, se lahko cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar ni pričakovati učinkov na dojenega novorojenčka/otroka. Podatki pri ženskah, ki so dojile po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otrocih. Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se po cepljenju ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev. Preden vozite ali upravljate stroje, počakajte, da izzvenijo morebitni učinki cepiva.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Preglednica 1: Odmerjanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni in brez znane okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Drugi odmerek dajte 28 dni po prvem odmerku. Če je otrok prejel en predhodni odmerek cepiva Spikevax, je treba dati en odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, da se zaključi serija cepljenja z dvema odmerkoma.
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni ali z znano okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je treba dati najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.
Otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	
Osebe, stare 65 let ali več	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	Najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 se lahko da en dodaten odmerek.

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Preglednica 2: Odmerjanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pri imunokompromitiranih osebah

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da dodaten, starosti primeren odmerek (odmerke) najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19, skladno s presojo zdravstvenega delavca, pri čemer je treba upoštevati individualne klinične okoliščine osebe.
Imunokompromitirani otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Imunokompromitirane osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo cepivo injicirali v mišico (intramuskularno injiciranje) na nadlakti.

Po vsakem injiciranju cepiva vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra najmanj **15 minut** spremljali, da zaznajo morebitne znake alergijske reakcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov alergijske reakcije, takoj poiščite **nujno** zdravniško pomoč:

- omedlevica ali omotičnost,
- spremembe srčnega utripa,
- zasoplost,
- piskajoče dihanje,
- otekanje ustnic, obraza ali grla,
- koprivnica ali izpuščaj,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- bolečine v trebuhu.

Če opazite kateri koli drug neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Ti neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- otekanje/občutljivost v pod pazduhah,
- zmanjšan apetit (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),

- razdražljivost/jok (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- glavobol,
- zaspanost (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih in okorelost,
- bolečina ali oteklina na mestu injiciranja,
- pordelost na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju),
- občutek hude utrujenosti,
- mrzlica,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- driska,
- izpuščaji,
- izpuščaji ali koprivnica na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- srbečica na mestu injiciranja,
- omotica,
- bolečine v trebuhu,
- dvignjen, srbeč izpuščaji (koprivnica) (ki se lahko pojavi od časa injiciranja do približno dva tedna po injiciranju).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):

- začasno enostransko povešanje obraza (Bellova paraliza),
- otekanje obraza (do otekanja obraza lahko pride pri osebah, ki so prejele kozmetične injekcije v obraz),
- zmanjšano občutenje dotika ali drugih čutnih zaznav,
- nenavaden občutek v koži, na primer mravljinčenje ali gomazenje (parestezija).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb):

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrežnice, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko zasoplost, palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost:

- huda alergijska reakcija s težavami z dihanjem (anafilaksija),
- reakcija povečane občutljivosti na cepivo ali njegovega neprenašanja zaradi odziva imunskega sistema (preobčutljivost),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- obsežna oteklina cepljene okončine,
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna in bili so začasni),
- izpuščaji, ki ga sprožijo zunanji dražljaji, kot so močno božanje, praskanje ali pritisk na kožo (fizikalna urtikarija),
- izbočen, srbeč izpuščaji, ki traja več kot šest tednov (kronična urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi cepiva ter rokovanju z njim so opisane v poglavju, namenjenemu zdravstvenim delavcem, na koncu navodil za uporabo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Preglednica 3. Sestava glede na vrsto vsebnika

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje	2,5-ml večodmerna viala	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml ali največ 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102). En odmerek (0,25 ml) vsebuje 12,5 mikrogramov elasomerana in 12,5 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
			nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).

Elasomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (prvotna različica virusa).

Davesomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.4-5). Proteini S SARS-CoV-2 različice omikron linij BA.4 in BA.5 so identični.

Druge sestavine cepiva so SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{2-hidroksietil}}[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Izgled cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 in vsebina pakiranja

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v stekleni večodmerni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v stekleni enoodmerni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 enoodmernih vial. Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom in pokrovčkom konice (brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španija

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Španija

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Španija

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza
Italija

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Magyarország

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Optično preberite kodo z mobilno napravo, če želite navodilo za uporabo prebrati v drugih jezikih.



Lahko pa tudi obiščete spletno stran <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo z modro plastično odstranljivo zaporko)

Cepljenje s cepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 mora izvajati usposobljen zdravstveni delavec.

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite.

Cepivo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.

Viale se shranjujejo v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Iz ene večodmerne vialo se lahko vzame pet (5) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ deset (10) odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Priporočamo, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 4). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 4. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	$2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 uri 30 minut	$15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik:
Znotraj 7-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

ALI

14
dni

Hladilnik:
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
2 °C do 8 °C

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
8 °C do 25 °C

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med 2 °C in 25 °C. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.
Prebodeno vialo zavržite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz viala z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebode za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavržiti.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne viala)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 5).

Preglednica 5. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so viala odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramov/25 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je na voljo v napoljnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (25 mikrogramov elasomerana in 25 mikrogramov davesomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Med shranjevanjem kar najbolj zmanjšajte izpostavljenost sobni svetlobi ter se izogibajte neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 2 napoljnjeni injekcijski brizgi) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 6).

Preglednica 6. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minute)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minute)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napoljnjeni injekcijski brizgi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprost. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.
- Po odtaljevanju ne zamrzujte ponovno.

Odstranjevanje

Neuporabljeni cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Odmerjanje in režim

Preglednica 7. Odmerjanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni in brez znane okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Drugi odmerek dajte 28 dni po prvem odmerku. Če je otrok prejel en predhodni odmerek cepiva Spikevax, je treba dati en odmerek cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, da se zaključi serija cepljenja z dvema odmerkoma.
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni ali z znano okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je treba dati najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.
Otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	
Osebe, stare 65 let ali več	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	Najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 se lahko da en dodaten odmerek.

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Preglednica 8: Odmerjanje cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pri imunokompromitiranih osebah

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da dodaten, starosti primeren odmerek (odmerke) najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19, skladno s presojo zdravstvenega delavca, pri čemer je treba upoštevati individualne klinične okoliščine osebe.
Imunokompromitirani otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Imunokompromitirane osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Kot velja za vsa cepiva, ki se injicirajo, morata biti vedno na voljo takojšnje zdravljenje in nadzor za primer anafilaktične reakcije po dajanju cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Osebe mora zdravstveni delavec opazovati vsaj 15 minut po cepljenju.

Ni podatkov za oceno sočasnega dajanja cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 z drugimi cepivi. Cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Večodmerne vial

Uporaba


Po odtalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je odtaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

- Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi
- Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Napolnjene injekcijske brizge

Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo). Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprosti. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite. Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi. Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje. Celoten odmerek dajte intramuskularno. Po uporabi brizgo zavrzite. Samo za enkratno uporabo.

Navodilo za uporabo

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje
Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje
Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
mRNK cepivo proti COVID-19
andusomeran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Spikevax XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax XBB.1.5
3. Kako se daje cepivo Spikevax XBB.1.5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Spikevax XBB.1.5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Spikevax XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo

Spikevax XBB.1.5 je cepivo, ki se uporablja za preprečevanje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. Cepivo prejmejo odrasli in otroci, stari 6 mesecev ali več. Učinkovina v cepivu Spikevax XBB.1.5 je mRNK, ki kodira protein bodice virusa SARS-CoV-2. mRNK je vgrajena v lipidne nanodelce SM-102.

Ker cepivo Spikevax XBB.1.5 ne vsebuje virusa, ne bo povzročilo bolezni COVID-19.

Kako deluje cepivo

Cepivo Spikevax XBB.1.5 spodbuja naravno obrambo telesa (imunski sistem). Cepivo deluje tako, da telo proizvede zaščito (protitelesa) proti virusu, ki povzroča bolezen COVID-19. Cepivo Spikevax XBB.1.5 uporablja snov, imenovano informacijska ribonukleinska kislina (mRNK), ki prenaša navodila, ki jih celice v telesu lahko uporabijo za izdelavo proteina bodice, ki je tudi na virusu. Celice nato ustvarijo protitelesa proti proteinu bodice za boj proti virusu. To vam bo pomagalo pri zaščiti proti bolezni COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete cepivo Spikevax XBB.1.5

Ne smete prejeti cepiva, če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete cepivo Spikevax XBB.1.5, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste že kdaj imeli hudo, življenjsko nevarno **alergijsko** reakcijo po prejemu katerega koli drugega cepiva ali po tem, ko ste v preteklosti prejeli cepivo Spikevax (prvotno odobreno cepivo);
- imate zelo šibak ali ogrožen imunski sistem;
- ste kadar koli omedleli po injiciranju z injekcijsko iglo;
- imate motnje strjevanja krvi;
- imate močno zvišano telesno temperaturo ali hudo okužbo; še vedno pa lahko prejmete cepivo, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, kot je denimo prehlad;
- imate kakršno koli resno bolezen;
- če občutite tesnobo, povezano z injekcijami.

Po cepljenju s cepivom Spikevax obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4).

Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških in pogosteje po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.

V večini primerov miokarditisa in perikarditisa pride do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora z intenzivno nego, prišlo pa je tudi do primerov s smrtnim izidom.

Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so zasoplost (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se pojavijo ti znaki, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete cepivo Spikevax XBB.1.5.

Izbruhi sindroma kapilarnega prepuščanja (CLS - capillary leak syndrome)

Po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo) so poročali o nekaj primerih izbruhov sindroma kapilarnega prepuščanja (ki povzroča uhajanje tekočine iz majhnih krvnih žil (kapilar), kar povzroči hitro otekanje rok in nog, nenadno povečanje telesne mase in občutek omedlevice, nizek krvni tlak). Če ste že imeli epizode CLS, se pred cepljenjem s cepivom Spikevax XBB.1.5 posvetujte z zdravnikom.

Trajanje zaščite

Podobno kot pri drugih cepivih dodatni odmerek cepiva Spikevax XBB.1.5 morda ne bo povsem zaščitil vseh tistih, ki cepivo prejmejo, prav tako pa ni znano, kako dolgo bo zaščita trajala.

Otroci

Cepivo Spikevax XBB.1.5 se ne priporoča za otroke, mlajše od 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Spikevax XBB.1.5

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Cepivo Spikevax XBB.1.5 lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje cepiva Spikevax XBB.1.5.

Imunokompromitirane osebe

Učinkovitost cepiva Spikevax XBB.1.5 bo morda manjša pri ljudeh, ki so imunokompromitirani. Zato morate v teh primerih še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje bolezni COVID-19. Če je ustrezno, se morajo cepiti tudi ljudje, s katerimi ste v tesnih stikih. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden prejmete to cepivo. Podatki o uporabi cepiva Spikevax XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo. Vendar pa veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Spikevax

(prvotno odobreno cepivo) v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Ker so razlike med obema cepivoma povezane samo s proteinom bodice v cepivu in ni klinično pomembnih razlik, se lahko cepivo Spikevax XBB.1.5 uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Spikevax XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo.

Vendar ni pričakovati učinkov na dojenega novorojenčka/otroka. Podatki pri ženskah, ki so dojile po cepljenju s cepivom Spikevax (prvotno odobreno cepivo), niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/otrocih. Cepivo Spikevax XBB.1.5 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se po cepljenju ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev. Preden vozite ali upravljate stroje, počakajte, da izzvenijo morebitni učinki cepiva.

Cepivo Spikevax XBB.1.5 vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli cepivo Spikevax XBB.1.5

Preglednica 1: Odmerjanje cepiva Spikevax XBB.1.5

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni in brez znane okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Drugi odmerek dajte 28 dni po prvem odmerku. Če je otrok prejel en predhodni odmerek katerega koli cepiva Spikevax, je treba dati en odmerek cepiva Spikevax XBB.1.5, da se zaključi serija cepljenja z dvema odmerkoma.
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni ali z znano okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Cepivo Spikevax XBB.1.5 je treba dati najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.
Otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	
Osebe, stare 65 let ali več	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	Najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 se lahko da en dodaten odmerek.

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Preglednica 2: Odmerjanje cepiva Spikevax XBB.1.5 pri imunokompromitiranih osebah

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da dodaten, starosti primeren odmerek (odmerke) najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19, skladno s presojo zdravstvenega delavca, pri čemer je treba upoštevati individualne klinične okoliščine osebe.
Imunokompromitirani otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Imunokompromitirane osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo cepivo injicirali v mišico (intramuskularno injiciranje) na nadlakti.

Po vsakem injiciranju cepiva vas bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra najmanj **15 minut** spremljali, da zaznajo morebitne znake alergijske reakcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov alergijske reakcije, takoj poiščite **nujno** zdravniško pomoč:

- omedlevica ali omočenost,
- spremembe srčnega utripa,
- zasoplost,
- piskajoče dihanje,
- otekanje ustnic, obraza ali grla,
- koprivnica ali izpuščaj,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- bolečine v trebuhu.

Če opazite kateri koli drug neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Ti neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- otekanje/občutljivost v podpazduhah,
- zmanjšan apetit (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- razdražljivost/jok (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- glavobol,
- zaspanost (opaženo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let),
- siljenje na bruhanje,

- bruhanje,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepkih in okorelost,
- bolečina ali oteklina na mestu injiciranja,
- pordelost na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju),
- občutek hude utrujenosti,
- mrzlica,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- driska,
- izpuščaji,
- izpuščaji ali koprivnica na mestu injiciranja (nekateri od teh reakcij se lahko pojavijo približno 9 do 11 dni po injiciranju).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- srbečica na mestu injiciranja,
- omotica,
- bolečine v trebuhu,
- dvignjen, srbeč izpuščaji (koprivnica) (ki se lahko pojavi od časa injiciranja do približno dva tedna po injiciranju).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):

- začasno enostransko povešanje obraza (Bellova paraliza),
- otekanje obraza (do otekanja obraza lahko pride pri osebah, ki so prejele kozmetične injekcije v obraz),
- zmanjšano občutenje dotika ali drugih čutnih zaznav,
- nenavaden občutek v koži, na primer mravljinčenje ali gomazenje (parestezija).

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 oseb):

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrežnice, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko zasoplost, palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost:

- huda alergijska reakcija s težavami z dihanjem (anafilaksija),
- reakcija povečane občutljivosti na cepivo ali njegovega neprenašanja zaradi odziva imunskega sistema (preobčutljivost),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- obsežna oteklina cepljene okončine,
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna in bili so začasni),
- izpuščaji, ki ga sprožijo zunanji dražljaji, kot so močno božanje, praskanje ali pritisk na kožo (fizikalna urtikarija),
- izbočen, srbeč izpuščaji, ki traja več kot šest tednov (kronična urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Spikevax XBB.1.5

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Informacije o shranjevanju, izteku roka uporabnosti, uporabi cepiva ter rokovanju z njim so opisane v poglavju, namenjenemu zdravstvenim delavcem, na koncu navodil za uporabo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Spikevax XBB.1.5

Preglednica 3. Sestava glede na vrsto vsebnika

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje	2,5-ml večodmerna viala	5 odmerkov, vsak po 0,5 ml ali največ 10 odmerkov, vsak po 0,25 ml	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102). En odmerek (0,25 ml) vsebuje 25 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).
Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje	0,5-ml enoodmerna viala	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).

Jakost	Vsebnik	Odmerek(i)	Sestava na odmerek
Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,5 ml Samo za enkratno uporabo.	En odmerek (0,5 ml) vsebuje 50 mikrogramov andusomerana, cepiva proti COVID-19 na osnovi mRNK (s spremenjenimi nukleozidi) (vgrajene v lipidne nanodelce SM-102).

Andusomeran je enoverižna informacijska RNK (mRNK), s kapico na 5' koncu, proizvedena z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (ang. spike protein) virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5).

Druge sestavine cepiva so SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamoljev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injicije.

Izgled cepiva Spikevax XBB.1.5 in vsebina pakiranja

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v stekleni večodmerni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 večodmernih vial. Ena viala vsebuje 2,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v stekleni enoodmerni viali z gumijastim zamaškom in modro plastično odstranljivo zaporko z aluminijastim tesnilom.

Velikosti pakiranja:

1 enoodmerna viala

10 enoodmernih vial

Ena viala vsebuje 0,5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je bela do belkasta disperzija, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi (ciklični olefinski polimer) z batnim zamaškom in pokrovčkom konice (brez igle).

Napolnjena injekcijska brizga je pakirana v 1 prozoren pretisni omot, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, ali v 5 prozornih pretisnih omotov, ki vsebujejo 2 napolnjeni injekcijski brizgi v vsakem pretisnem omotu.

Velikosti pakiranja:

1 napolnjena injekcijska brizga

10 napolnjenih injekcijskih brizg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španija

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Španija

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Španija

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Polska

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Optično preberite kodo z mobilno napravo, če želite navodilo za uporabo prebrati v drugih jezikih.



Lahko pa tudi obiščete spletno stran <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injiciranje (večodmerne vialo z modro plastično odstranljivo zaporko)

Cepljenje s cepivom Spikevax XBB.1.5 mora izvajati usposobljen zdravstveni delavec.

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite.

Cepivo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.

Viale se shranjujejo v zamrzovalniku pri temperaturi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Iz ene večodmerne vialo se lahko vzame pet (5) odmerkov (vsak po 0,5 ml) ali največ deset (10) odmerkov (vsak po 0,25 ml).

Priporočamo, da zamašek prebodete vsakič na drugem mestu.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax XBB.1.5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako večodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih (preglednica 4). Kadar vialo odtaljujete v hladilniku, jo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi.

Preglednica 4. Navodila za odtaljevanje večodmernih vial pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
večodmerna viala	$2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 uri 30 minut	$15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 ura

Navodila po odtalitvi

Neprebodena viala

Najdaljši čas

30
dni

Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

ALI

14
dni

Hladilnik
Znotraj 9-mesečnega
roka uporabnosti
 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$

24
ur

Shranjevanje na
hladnem, do sobne
temperature
 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Po odvzemu prvega odmerka

Najdaljši čas

19
ur

Hladilnik ali sobna
temperatura

Viala naj bo na temperaturi med $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ in $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zapišite datum in čas zavrženja na nalepko viale.

Prebodeno vialo zavrzite po 19 urah.

Vsak odmerek cepiva vzemite iz vialo z novo sterilno iglo in injekcijsko brizgo, da preprečite prenos povzročiteljev okužb z ene osebe na drugo.
Odmerek v injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.

Ko vialo prebodete za odvzem začetnega odmerka, morate cepivo uporabiti takoj in ga po 19 urah zavreči.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NIKOLI ne zamrzujte odtaljenega cepiva

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje (enoodmerne vialo)

Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Ne stresajte ali redčite. Po odtalitvi in pred odvzemom odmerka vialo nežno zavrtite.

Prepričajte se, da ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax XBB.1.5. Če ima viala modro odstranljivo zaporko in je ime cepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Vsako enoodmerno vialo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Eno enoodmerno vialo ali škatlo z 10 vialami lahko odtalite bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 5).

Preglednica 5. Navodila za odtaljevanje enoodmernih vial in škatle pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku)	Trajanje odtaljevanja	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi)	Trajanje odtaljevanja
enoodmerna viala	2 °C do 8 °C	45 minut	15 °C do 25 °C	15 minut
škatla	2 °C do 8 °C	1 ura 45 minut	15 °C do 25 °C	45 minut

Če so viale odtaljene pri 2 °C do 8 °C, pustite vsako vialo pred dajanjem približno 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramov disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Vsebine napolnjene injekcijske brizge ne stresajte ali razredčite.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Cepivo je pripravljeno za uporabo, ko je odtaljeno.

Iz vsake napolnjene injekcijske brizge je mogoče dati en (1) odmerek 0,5 ml.

Cepivo Spikevax XBB.1.5 je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom (brez igle), ki vsebuje 0,5 ml (50 mikrogramov andusomerana) mRNK in jo je treba pred dajanjem odtaliti.

Med shranjevanjem kar najbolj zmanjšajte izpostavljenost sobni svetlobi ter se izogibajte neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo odtalite po spodnjih navodilih. Brizge lahko odtalite v pretisnih omotih (vsak pretisni omot vsebuje 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi, odvisno od velikosti pakiranja) ali v sami škatli, bodisi v hladilniku ali na sobni temperaturi (preglednica 6).

Preglednica 6. Navodila za odtaljevanje napolnjenih injekcijskih brizg in škatel cepiva Spikevax XBB.1.5 pred uporabo

Konfiguracija	Navodila za odtaljevanje in trajanje odtaljevanja			
	Temperatura odtaljevanja (v hladilniku) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minute)	Temperatura odtaljevanja (na sobni temperaturi) (°C)	Trajanje odtaljevanja (minute)
napolnjena injekcijska brizga v pretisnem omotu	2-8	55	15-25	45
škatla	2-8	155	15-25	140

Prepričajte se, da je ime cepiva na napolnjeni injekcijski brizgi Spikevax XBB.1.5. Če je ime cepiva Spikevax 50 mikrogramov, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ali Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ustrezno formulacijo.

Navodila za rokovanje z napolnjenimi injekcijskimi brizgami

- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo pred dajanjem pustite 15 minut na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).
- Ne stresajte.
- Pred dajanjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.
- Cepivo Spikevax XBB.1.5 je bela do belkasta disperzija. Vsebuje lahko bele ali prosojne delce, povezane s cepivom. Ne dajajte, če je cepivo spremenjene barve ali vsebuje druge delce.
- Igle škatlam z napolnjenimi injekcijskimi brizgami niso priložene.
- Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo).
- Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprosti. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite.
- Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi.
- Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje.
- Celoten odmerek dajte intramuskularno.
- Po odtaljevanju ne zamrzujte ponovno.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Odmerjanje in režim

Preglednica 7. Odmerjanje cepiva Spikevax XBB.1.5

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni in brez znane okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Drugi odmerek dajte 28 dni po prvem odmerku. Če je otrok prejel en predhodni odmerek cepiva Spikevax, je treba dati en odmerek cepiva Spikevax

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
		XBB.1.5, da se zaključi serija cepljenja z dvema odmerkoma.
Otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni ali z znano okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Cepivo Spikevax XBB.1.5 je treba dati najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.
Otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	
Osebe, stare 65 let ali več	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	Najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 se lahko da en dodaten odmerek.

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Preglednica 8: Odmerjanje cepiva Spikevax XBB.1.5 pri imunokompromitiranih osebah

Starost(i)	Odmerek	Dodatna priporočila
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno necepljeni	Dva odmerka po 0,25 ml, dana intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.
Imunokompromitirani otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, predhodno cepljeni	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	Pri hudo imunokompromitiranih osebah se lahko da dodaten, starosti primeren odmerek (odmerke) najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19, skladno s presojo zdravstvenega delavca, pri čemer je treba upoštevati individualne klinične okoliščine osebe.
Imunokompromitirani otroci, stari od 5 let do 11 let, predhodno cepljeni ali ne	En odmerek 0,25 ml, dan intramuskularno*	
Imunokompromitirane osebe, stare 12 let ali več, predhodno cepljene ali ne	En odmerek 0,5 ml, dan intramuskularno	

* Ne uporabite vial z enkratnim odmerkom ali napolnjene injekcijske brizge, da bi dali delni odmerek 0,25 ml.

Kot velja za vsa cepiva, ki se injicirajo, morata biti vedno na voljo takojšnje zdravljenje in nadzor za primer anafilaktične reakcije po dajanju cepiva Spikevax XBB.1.5.

Osebe mora zdravstveni delavec opazovati vsaj 15 minut po cepljenju.

Ni podatkov za oceno sočasnega dajanja cepiva Spikevax XBB.1.5 z drugimi cepivi. Cepiva Spikevax XBB.1.5 ne smemo mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Dajanje

Cepivo je treba dati intramuskularno. Najboljše mesto je deltoidna mišica na nadlakti. Tega cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Uporaba

Po oddalitvi in pred vsakim odvzemom vialo nežno zavrtite.
Cepivo jo pripravljeno na uporabo, ko je oddaljeno. **Ne stresajte in ne redčite.**

Pred injiciranjem preglejte vsak odmerek:

Prepričajte se, da je tekočina **bela do skoraj bela** tako v viali kot v brizgi

Preverite volumen injekcijske brizge

Cepivo lahko vsebuje bele ali prosojne delce, povezane s cepivom.

Ce je odmerek nepravilen ali je prisotna obarvanost in drugi delci, cepiva ne smete aplicirati.



Napolnjene injekcijske brizge

Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje (21G ali tanjšo). Pokrovček konice napolnjene injekcijske brizge naj bo usmerjen navzgor. Odstranite pokrovček konice, tako da ga vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, dokler se ne sprostí. Odstranite pokrovček konice s počasnim, enakomernim gibom. Ne vlecite pokrovčka konice, medtem ko ga vrtite. Iglo pritrdite tako, da jo privijete v smeri urnega kazalca, dokler se igla varno ne prilega brizgi. Snemite pokrovček igle, ko ste pripravljeni za dajanje. Celoten odmerek dajte intramuskularno. Po uporabi brizgo zavrzite. Samo za enkratno uporabo.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za elasomeran (cepivo Spikevax), elasomeran/imelasomeran (cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) in andusomeran (cepivo Spikevax XBB.1.5) je Odbor PRAC sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive dokaze o kronični urtikariji iz literature in spontanih poročil, vključno s primeri s tesno časovno povezanostjo, ter glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med elasomeranom, elasomeranom/imelasomeranom, elasomeranom/davesomeranom in andusomeranom ter kronično urtikarijo vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo elasomeran, elasomeran/imelasomeran, elasomeran/davesomeran in andusomeran.

Odbor CHMP se po proučitvi priporočila odbora PRAC strinja s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za elasomeran (cepivo Spikevax), elasomeran/imelasomeran (cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) in andusomeran (cepivo Spikevax XBB.1.5) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo elasomeran (cepivo Spikevax), elasomeran/imelasomeran (cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (cepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) in andusomeran (cepivo Spikevax XBB.1.5), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.