

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
 Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
 Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
 cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav prema jačini i vrsti spremnika

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav po dozi
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica (crvena <i>flip-off</i> kapica)	Najviše 10 doza od 0,5 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 100 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
		Najviše 20 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica (plava <i>flip-off</i> kapica)	5 doza od 0,5 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
		Najviše 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).

Elasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju

Bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Spikevax indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za doziranje cjepiva Spikevax prema jačini i vrsti cijepljenja pogledajte tablicu 2.

Tablica 2. Doziranje cjepiva Spikevax za primarno cijepljenje, treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba i docjepljivanje

Jačina	Vrsta cijepljenja	Dob	Doza	Preporuke
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Primarno cijepljenje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	2 (dvije) doze (svaka od 0,5 ml, sadrži 100 mikrograma mRNA po dozi)	Drugu dozu preporučuje se primijeniti 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,25 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi, što je polovica doze za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih)	
	Treća doza u teško imunokompromiti ranih osoba	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sadrži 100 mikrograma mRNA po dozi	Treća doza može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži	

Jačina	Vrsta cijepljenja	Dob	Doza	Preporuke	
			50 mikrograma mRNA po dozi		
	Docjepljivanje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	Cjepivo Spikevax može se primjenjivati za docjepljivanje osoba u dobi od 12 godina i starijih koje su primarno cijepljene cjepivom Spikevax ili nekim drugim cjepivom koje sadrži mRNA ili adenovirusni vektor. Docjepljivati se može najmanje 3 mjeseca nakon završetka primarnog cijepljenja (vidjeti dio 5.1).	
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki*	Primarno cijepljenje†	Djeca u dobi od 6 do 11 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,5 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi)	Dругu dozu preporučuje se primijeniti 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).	
		Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,25 ml, sadrži 25 mikrograma mRNA po dozi, što je polovica doze za primarno cijepljenje djece u dobi od 6 do 11 godina)*		
	Treća doza u teško imunokompromitiranih osoba‡		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	Treća doza može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).
			Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži 25 mikrograma mRNA po dozi*	
	Docjepljivanje		Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	Cjepivo Spikevax može se primjenjivati za docjepljivanje osoba u dobi od 6 godina i starijih koje su primarno cijepljene cjepivom Spikevax ili nekim drugim cjepivom koje sadrži
			Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži 25 mikrograma mRNA po dozi*	

Jačina	Vrsta cijepljenja	Dob	Doza	Preporuke
				mRNA ili adenovirusni vektor. Dočjepljivati se može najmanje 3 mjeseca nakon završetka primarnog cijepljenja (vidjeti dio 5.1).

* Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

† Za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml.

‡ Za treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax u djece mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice, a kod dojenčadi i male djece anterolateralni dio bedra.

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

U osoba koje su primile Spikevax zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeće doze cjepiva ne smiju se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva Spikevax.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa.

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze (vidjeti dio 4.8).

Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

U vezi s cijepljenjem mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istovremeno prisutna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i u slučaju drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene u tih osoba.

Izbijanje sindroma kapilarnog curenja u osoba koje ga već imaju u anamnezi (*flare-up*)

Zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom Spikevax u osoba koje imaju anamnezu CLS-a. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma CLS-a kako bi ga mogli odmah prepoznati i liječiti. U osoba koje u anamnezi imaju CLS, cijepljenje treba planirati u suradnji s odgovarajućim medicinskim stručnjacima.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Osobe možda neće biti u potpunosti zaštićene do 14 dana nakon primitka druge doze. Kao i s drugim cjepivima, cijepljenje cjepivom Spikevax možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguća je istodobna primjena cjepiva Spikevax s visokom dozom četverovalentnog cjepiva protiv gripe.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Spikevax tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Spikevax se može primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilja cjepivu Spikevax zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Spikevax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Sigurnost cjepiva Spikevax procijenjena je u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepjenom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku, a koje se provodi u Sjedinjenim Državama te uključuje 30 351 sudionika u dobi od 18 i više godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n = 15 185) ili placebo (n = 15 166) (NCT04470427). U vrijeme cijepljenja, srednja vrijednost dobi populacije iznosila je 52 godine (raspon 18-95); 22 831 (75,2 %) sudionik bio je u dobi od 18 do 64 godina, a 7520 (24,8 %) sudionika bilo je u dobi od 65 i više godina.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (92 %), umor (70 %), glavobolja (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgija (46,4 %), zimica (45,4 %), mučnina/povraćanje (23 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (19,8 %), vrućica (15,5 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (14,7 %) i crvenilo (10 %). Nuspojave su obično bile blage ili umjerene po intenzitetu i povukle su se nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto niža učestalost događaja reaktogenosti povezana je sa starijom dobi.

Sveukupno, opažena je veća incidencija nekih nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija aksilarnog oticanja/osjetljivosti, umora, glavobolje, mialgije, artralgije, zimice, mučnine/povraćanja i vrućice bila je veća u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina u usporedbi s onima u dobi od 65 i više godina. Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax u adolescenata prikupljeni su u randomiziranom, placebom kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se sastoji od više dijelova, a koje je još u tijeku i provodi se u Sjedinjenim Državama. Prvi dio ispitivanja uključivao je 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n = 2486) ili placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske karakteristike bile su slične među sudionicima koji su primili cjepivo Spikevax i onima koji su primili placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (97 %), glavobolja (78 %), umor (75 %), mialgija (54 %), zimica (49 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (35 %), artralgiya (35 %), mučnina/povraćanje (29 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (28 %), eritem na mjestu primjene injekcije (26 %) i vrućica (14 %).

Ovo je ispitivanje prešlo u otvoreno ispitivanje faze 2/3 u kojem je 1346 sudionika u dobi od 12 do 17 godina docijepljeno dozom cjepiva Spikevax najmanje 5 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Nisu otkrivene dodatne nuspojave u otvorenom dijelu ispitivanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax u djece prikupljeni su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se provodi u dva dijela u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Dio 1 otvorena je faza ispitivanja sigurnosti primjene, odabira doze i imunogenosti u koju je uključeno 380 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje 1 dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax. Dio 2 placebom je kontrolirana faza ispitivanja sigurnosti u koju je uključeno 4016 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (n = 3012) ili placebo (n = 1004). Nijedan ispitanik iz Dijela 1 nije sudjelovao u Dijelu 2. Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 11 godina nakon primarnog cijepjenja (u Dijelu 2) bile su bol na mjestu primjene injekcije (98,4 %), umor (73,1 %), glavobolja (62,1 %), mialgija (35,3 %), zimica (34,6 %), mučnina/povraćanje (29,3 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (27,0 %), vrućica (25,7 %), eritem na mjestu primjene injekcije (24,0 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (22,3 %) i artralgiya (21,3 %).

Protokol ispitivanja izmijenjen je kako bi uključio otvorenu fazu docijepljivanja koja je obuhvatila 1294 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su docijepljeni cjepivom Spikevax najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. U otvorenom dijelu ispitivanja nisu otkrivene dodatne nuspojave.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno ispitivanje faze 2/3, kojim se ispituje sigurnost primjene, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax. Ispitivanje se provodi u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi, a uključuje 10 390 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n = 7798) ili placebo (n = 2592).

Ispitivanje obuhvaća djecu u tri dobne skupine: od 6 do 11 godina; od 2 do 5 godina i od 6 mjeseci do 23 mjeseca. Ovo pedijatrijsko ispitivanje uključuje 6388 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n = 4791) ili placebo (n = 1597). Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

U ovom kliničkom ispitivanju, nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca nakon primarnog cijepjenja bile su razdražljivost/plač (81,5 %), bol na mjestu primjene injekcije (56,2 %), pospanost (51,1 %), gubitak teka (45,7 %), vrućica (21,8 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (18,4 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %) i aksilarno oticanje/osjetljivost (12,2 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 24 do 36 mjeseci nakon primarnog cijepjenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (76,8 %), razdražljivost/plač (71,0 %), pospanost (49,7 %), gubitak teka (42,4 %),

vrućica (26,1 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (15,7 %) i aksilarno oticanje/osjetljivost (11,5 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 37 mjeseci do 5 godina nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (83,8 %), umor (61,9 %), glavobolja (22,9 %), mialgija (22,1 %), vrućica (20,9 %), zimica (16,8 %), mučnina/povraćanje (15,2 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (14,3 %), artralgija (12,8 %), eritem na mjestu primjene injekcije (9,5 %) i oticanje na mjestu primjene injekcije (8,2 %).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim u nekoliko placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja:

- 30 351 odrasla osoba u dobi ≥ 18 godina
- 3726 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina
- 4002 djece u dobi od 6 do 11 godina
- 6388 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina
- i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su sukladno sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti (tablica 3).

Tablica 3. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek†
Psijhijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost/plač†
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja pospanost†
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca‡ hipoestezija parestezija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis perikarditis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
	manje često	bol u abdomenu§
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija¶
	nepoznato	multiformni eritem mehanička urtikarija

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
		kronična urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije
	često	urtikarija na mjestu primjene injekcije osip na mjestu primjene injekcije odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije♠
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica♥
	nepoznato	izraženo oticanje uda u koji je primljeno cjepivo

*Limfadenopatija je zabilježena kao aksilarna limfadenopatija na istoj strani gdje je primijenjena injekcija. U nekim su slučajevima zahvaćeni i drugi limfni čvorovi (npr. cervikalni, supraklavikularni).

† Zabilježeno u pedijatrijskoj populaciji (dob od 6 mjeseci do 5 godina).

‡ Tijekom razdoblja sigurnosnog praćenja akutnu perifernu paralizu ličnog živca (ili kljenut) prijavila su tri sudionika u skupini koja je primila Spikevax i jedan sudionik u skupini koja je primila placebo. Do pojave je u skupini sudionika koji su primili cjepivo došlo 22 dana, 28 dana i 32 dana nakon 2. doze.

§ Bol u abdomenu opažena je u pedijatrijske populacije (u dobi od 6 do 11 godina): 0,2 % u skupini koja je primila Spikevax i 0 % u skupini koja je primila placebo.

¶ Urtikarija je primijećena kao akutna pojava (unutar nekoliko dana nakon cijepljenja) ili odgođena pojava (do približno dva tjedna nakon cijepljenja)

Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

♠ Medijan razdoblja do pojave bio je 9 dana nakon prve injekcije i 11 dana nakon druge injekcije. Medijan trajanja bio je 4 dana nakon prve injekcije i 4 dana nakon druge injekcije.

♥ Zabilježena su dva ozbiljna štetna događaja oticanja lica u primatelja cjepiva koji su ranije primili injekcije dermalnih filera. Početak oticanja prijavljen je 1. odnosno 3. dana nakon dana cijepljenja.

Reaktogenost i sigurnosni profil u 343 ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax, a koji su bili seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bili su usporedivi onima u ispitanika seronegativnih na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Odrasli (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax ocijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju 198 ispitanika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax. U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 167 od tih sudionika docijepljeno je jednom dozom (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon što su primarno cijepljeni drugom dozom. Profil nuspojava doze docjepljivanja iz poticanih prijava (0,25 ml, 50 mikrograma) bio je sličan onome nakon druge doze kod primarnog cijepljenja.

Spikevax (izvorni) u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa,

uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilo je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze (četvrta doza kod mRNA cjepiva i treća doza kod cjepiva koje nije mRNA cjepivo).

Reaktogenost je bila sukladna poznatom profilu cjepiva Spikevax (izvorni). Nije bilo neočekivanih nalaza u pogledu sigurnosti primjene.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Spikevax najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Spikevax. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 1,316 (95 % CI: 1,299; 1,333) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 1,88 (95 % CI: 0,956; 2,804) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Cjepivo Spikevax (elasomeran) sadrži mRNA inkapsuliranu u lipidne nanočestice. mRNA kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 pune duljine modificiran s 2 supstitucije prolina unutar ponavljajuće heptadne domene 1 (S-2P) radi stabiliziranja proteina šiljka u prefuzijsku konformaciju. Nakon intramuskularne injekcije stanice na mjestu primjene injekcije i drenažni limfni čvorovi preuzimaju lipidne nanočestice, učinkovito isporučujući mRNA slijed u stanice radi translacije u protein virusa. Isporučena mRNA ne ulazi u staničnu jezgru niti stupa u interakciju s genomom, nije replicirajuća te se prolazno eksprimira uglavnom dendritičkim stanicama i makrofagima subkapsularnih sinusa. Tada imunostne stanice prepoznaju ekspimirani protein šiljka virusa SARS-CoV-2 vezan za membranu kao strani antigen. To izaziva odgovore i T-stanica i B-stanica za stvaranje neutralizirajućih protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost u odraslih

Ispitivanje u odraslih bilo je randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III zaslijepljeno za promatrača (NCT04470427) koje je isključilo osobe koje su bile imunokompromitirane ili su primile imunosupresive unutar 6 mjeseci, kao i sudionice koje su bile trudne, ili osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2. Sudionici sa stabilnim HIV-om nisu bili isključeni. Cjepiva protiv gripe mogla su se primijeniti 14 dana prije ili 14 dana nakon bilo koje doze cjepiva Spikevax. Sudionici su također morali paziti da im od primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne interval od najmanje 3 mjeseca prije ispitivanja kako bi primili ili placebo ili cjepivo Spikevax.

Ukupno je 30 351 ispitanik praćen tijekom medijana od 92 dana (raspon: 1-122) za razvoj bolesti COVID-19.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (koja se naziva skupina prema planu ispitivanja ili PPS [engl. *Per Protocol Set*]), uključivala je 28 207 ispitanika koji su primili ili cjepivo Spikevax (n = 14 134) ili placebo (n = 14 073) i koji su imali negativni početni status virusa SARS-CoV-2. PPS ispitivana populacija uključivala je 47,4 % žena, 52,6 % muškaraca, 79,5 % bijelaca, 9,7 % Afroamerikanaca, 4,6 % Azijaca i 6,2 % drugih. 19,7 % sudionika identificirano je kao Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci. Medijan dobi ispitanika iznosio je 53 godine (raspon 18-94). Vremenski okvir doziranja od -7 do +14 dana za primjenu druge doze (zakazane 29. dana) bio je dopušten za uključivanje u PPS. 98 % primatelja cjepiva primilo je drugu dozu 25 do 35 dana nakon 1. doze (što odgovara razdoblju od 28 dana s odstupanjem od -3 do +7 dana)

Slučajevi COVID-19 potvrđeni su polimeraznom lančanom reakcijom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i od strane Povjerenstva za kliničku prosudbu. Djelotvornost cjepiva, ukupna i prema ključnim dobnim skupinama, prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4. Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19[#] bez obzira na težinu s početkom 14 dana nakon 2. doze – PPS

Dobna skupina (godine)	Spikevax			Placebo			% djelotvornosti cjepiva (95 % CI)*
	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	
Sveukupno (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 do <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NP, 100)

[#]COVID-19: simptomatski slučajevi bolesti COVID-19 za koje je potreban pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi s početkom 14 dana nakon 2. doze.

*Djelotvornost cjepiva i 95 % interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

**IP nije prilagođen za multiplicitet. Statističke analize prilagođene za multiplicitet izvedene su u privremenoj analizi koja se temelji na manje slučajeva COVID-19, koji ovdje nisu prijavljeni.

Među svim ispitanicima u PPS-u, nije zabilježen nijedan slučaj teškog oblika bolesti COVID-19 u skupini koja je primila cjepivo u usporedbi s 30 od ukupno 185 (16 %) slučajeva prijavljenih u skupini

koja je primila placebo. Od 30 sudionika s teškom bolešću, 9 je bilo hospitalizirano, od kojih je 2 primljeno u jedinicu intenzivne skrbi. Većina od preostalih teških slučajeva ispunila je samo kriterij zasićenosti kisikom (SpO₂) za tešku bolest (≤ 93 % na sobnom zraku).

Djelotvornost cjepiva Spikevax u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (utvrđeno serološkim pretragama na početku ispitivanja i testiranjem uzorka nazofaringealnog brisa) od 14 dana nakon 2. doze bila je 93.6 % (95 % CI: 88,6; 96,5).

Pored toga, analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među spolovima, etničkim skupinama i sudionicima s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teške bolesti COVID-19.

Imunogenost u odraslih – nakon docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax ocijenjene su u randomiziranom, slijepom za promatrača, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze kod sudionika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju, 198 sudionika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax. U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 149 od tih sudionika (skupina cijepljena prema planu ispitivanja) primilo je jednu dozu docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. Pokazalo se da jedna doza docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) rezultira povećanjem vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) neutralizirajućih protutijela prije docjepljivanja i 28 dana nakon docjepljivanja od 12,99 puta (95 % CI: 11,04; 15,29). GMFR neutralizirajućih protutijela bio je 1,53 (95 % CI: 1,32; 1,77) kod usporedbe njihove vrijednosti 28 dana nakon druge doze (primarno cijepljenje) i 28 dana nakon docjepljivanja.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja nekim drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 u odraslih

Sigurnost i imunogenost heterolognog docjepljivanja cjepivom Spikevax ispitane su u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač u 154 sudionika. Najmanji vremenski razmak između primarnog cijepljenja vektorskim ili RNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepljivanja cjepivom Spikevax iznosio je 12 tjedana (raspon: od 12 tjedana do 20,9 tjedana). U ovom se ispitivanju za docjepljivanje upotrijebila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjeren testom neutralizacije pseudovirusa procijenjen je 1 dan prije i 15. i 29. dan poslije docjepljivanja. Odgovor na docjepljivanje dokazan je bez obzira na primarno cijepljenje.

Dostupni su samo podaci o kratkotrajnoj imunogenosti: dugotrajna zaštita i imunosna memorija trenutno nisu poznate.

Sigurnost i imunogenost treće doze (za docjepljivanje) sedam cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Ujedinjenom Kraljevstvu

U multicentričnom, randomiziranom ispitivanju faze 2 COV-BOOST koje je pokrenuo ispitivač ispitano je docjepljivanje trećom dozom protiv bolesti COVID-19 s podskupinom za ispitivanje detaljne imunologije. Ispitanici su bili odrasle osobe u dobi od 30 godina ili starije, dobrog fizičkog zdravlja (bili su dopušteni blagi do umjereni dobro kontrolirani komorbiditeti), koje su primile dvije doze cjepiva proizvođača Pfizer–BioNTech ili Oxford–AstraZeneca (prva doza u prosincu 2020., siječnju 2021. ili veljači 2021.) i u kojih je od druge doze do uključivanja u ispitivanje proteklo najmanje 84 dana. Spikevax je pojačao odgovor protutijela i neutralizirajući odgovor i dobro se podnosio neovisno o cjepivu korištenom za primarno cijepljenje. U ovom se ispitivanju za docjepljivanje primijenila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjeren testom neutralizacije pseudovirusa bio je procijenjen 28 dana nakon docjepljivanja.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) prije i poslije docjepljivanja u odraslih

Rezultati testa neutralizacije pseudovirusa (PsVNA) protiv varijante B.1.617.2 (delta) određeni prije docjepljivanja i 29. dana poslije docjepljivanja pokazali su da je docjepljivanje cjepivom Spikevax (0,25 ml, 50 mikrograma) u odraslih izazvalo 17-erostruko povećanje neutralizirajućih protutijela protiv varijante delta u usporedbi s razinama prije docjepljivanja (GMFR = 17,28; 95 % CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinička djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Ispitivanje u adolescenata je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno, kliničko ispitivanje faze 2/3 koje je u tijeku (NCT04649151), a kojim se ocjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2 bile su isključene iz ispitivanja. Ukupno je 3732 ispitanika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje 2 doze cjepiva Spikevax ili placeba u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

Sekundarna analiza djelotvornosti provedena je kod 3181 ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Spikevax (n = 2139) ili placeba (n = 1042) i imali negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax i onih koji su primili placebo, nisu postojale značajne razlike u demografskim karakteristikama ili već postojećim zdravstvenim stanjima.

Bolest COVID-19 definirana je kao simptomatska bolest COVID-19 uz nužan pozitivan rezultat RT-PCR testa i s najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratornim simptomom. Slučajevi počinju 14 dana nakon druge doze.

U skupini koja je primala cjepivo Spikevax nije bio niti jedan simptomatski slučaj COVID-19, a u placebo skupini bila su 4 simptomatska slučaja COVID-19.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupinama za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n = 340) u ispitivanju na adolescentima i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 296) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. Omjer vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean ratio*, GMR) titra neutralizirajućih protutijela u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s osobama u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,08 (95 % CI: 0,94; 1,24). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,2 % (95 % CI: -1,8; 2,4). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR >0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora >-10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 12 do 17 godina putem usporedbe imunogenog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepjenja (dan 57) u mladim odraslim osobama (u dobi od 18 do 25 godina) iz ispitivanja odraslih. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax 50 mikrograma utvrđena je ako su imunogeni odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] nAb-a i stopa seroodgovora [SSR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SSR), u usporedbi s onima izmjerenim nakon završetka primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax 100 mikrograma u podskupini mladim odraslim osobama (18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 12 do 17 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 5 mjeseci nakon završetka primarnog cijepjenja (dvije doze s 1 mjesec razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 257 docijepljenih sudionika u ovom ispitivanju i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja mladim odraslim osobama (u dobi ≥ 18 do ≤ 25 godina) koji su prethodno završili primarno cijepjenje cjepivom Spikevax koje se sastojalo od dvije doze primijenjene s 1 mjesecom razmaka. Obje skupine sudionika uključene u analiziranu populaciju nisu imale serološke ili virološke dokaze infekcije SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepjenja i prije docjepljivanja.

GMR za GMC adolescenata 29 dana nakon doze docjepljivanja u usporedbi s mladim odraslima: GMR u 57. danu bio je 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja

granica 95 % CI >0,667 (1/1,5); brojčana procjena $\geq 0,8$); razlika SRR bila je 0,7% (95 % CI: -0,8; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % razlike SRR >-10 %).

U 257 sudionika, prije docjepljivanja (docjepljivanje - dan 1) nAb GMC bio je 400,4 (95 % CI: 370,0; 433,4); 29. dan nakon docjepljivanja, GMC je bio 7172,0 (95 % CI: 6610,4; 7781,4). GMC je 29. dan nakon docjepljivanja porastao za približno 18 puta u odnosu na GMC prije docjepljivanja, pokazujući učinkovitost docjepljivanja kod adolescenata. SRR je bio 100 (95 % CI: 98,6; 100,0).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti cjepiva iz ispitivanja odraslih.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 do 11 godina

U tijeku je pedijatrijsko ispitivanje ustrojeno kao randomizirano, za promatrača zaslijepljeno, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2/3 u kojem se procjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornosti cjepiva Spikevax u djece u dobi od 6 do 11 godina u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Ispitanici za koje je poznato da su preboljeli infekciju virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz ispitivanja. Ukupno je 4011 ispitanika randomizirano u omjeru 3:1 kako bi primili 2 doze cjepiva Spikevax ili fiziološku otopinu kao placebo u razmaku od 1 mjeseca.

Sekundarna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 nastali do datuma prestanka prikupljanja podataka 10. studenog 2021. provedena je u 3497 sudionika koji su primili dvije doze (0,25 ml prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (n = 2644) ili placebo (n = 853), a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između sudionika koji su primili Spikevax i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

COVID-19 definiran je kao simptomatski COVID-19 za što je bio potreban pozitivan rezultat RT-PCR testa i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi su počeli 14 dana nakon primjene druge doze.

Zabilježena su tri slučaja bolesti COVID-19 (0,1 %) u skupini koja je primila Spikevax i četiri slučaja bolesti COVID-19 (0,5 %) u skupini koja je primila placebo.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina

Analiza kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupini djece u dobi od 6 do 11 godina (n = 319) u pedijatrijskom ispitivanju i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 295) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. GMR titra neutralizirajućih protutijela u djece u dobi od 6 do 11 godina u usporedbi s osobama u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,239 (95 % CI: 1,072; 1,432). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,1 % (95 % CI: -1,9; 2,1). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR >0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora >-10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 6 do 11 godina putem usporedbe imunosnog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepjenja (dan 57) u mladih odraslih (u dobi od 18 do 25 godina) u tom ispitivanju, gdje je utvrđena djelotvornost od 93 %. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax u dozi od 25 mikrograma utvrđena je ako su imunosni odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] neutralizirajućih protutijela [nAb] i stopa seroodgovora [SRR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SRR), u usporedbi s onima mjerenim nakon završetka primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax u dozi od 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 6 do 11 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepjenja (dvije doze s 1 mjesecom

razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 95 docijepljenih sudionika u dobi od 6 do 11 godina i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja u mladim odraslih koji su primili dvije doze cjepiva Spikevax u razmaku od mjesec dana. Obje skupine sudionika uključene u analitičku populaciju nisu imale serološki ili virološki dokaz infekcije virusom SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepljenja i prije docijepljivanja.

U 95 sudionika 29. dan nakon docijepljivanja GMC je bio 5847,5 (95% CI: 4999,6; 6839,1). SRR je bio 100 (95 % CI: 95,9; 100,0). Ispitivale su se razine serumskog nAb u djece u dobi od 6 do 11 godina u podskupini za ocjenu imunogenosti po planu ispitivanja uz negativan status SARS-CoV-2 prije docijepljivanja i u usporedbi s mladim odraslim osobama (18 do 25 godina). GMR za GMC 29. dana nakon docijepljivanja, u usporedbi s GMC-om mladih odraslih osoba nakon 57. dana bio 4,2 (95 % CI: 3,5; 5,0), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI >0,667); SRR razlika bila je 0,7 % (95% CI: -3,5; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica od 95 % razlike SRR >-10 %).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti docijepljivanja. Brz anamnestički odgovor evidentan unutar 4 tjedna od docijepljivanja dokaz je snažnog početnog odgovora koji je proizvelo primarno cijepljenje cjepivom Spikevax.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) u djece u dobi od 6 do 11 godina

Uzorci seruma podskupine za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 134) u pedijatrijskom ispitivanju koje je u tijeku, dobiveni su na početku ispitivanja i 57. dana te su ispitani testom PsVNA temeljenom na varijanti B.1.617.2 (delta).

U djece u dobi od 6 do 11 godina, GMFR od početka do 57. dana bio je 81,77 (95 % CI: 70,38; 95,00) za varijantu delta (mjereno pomoću PsVNA). Nadalje, definicija seroodgovora bila je zadovoljena u 99,3 % djece.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je ispitivanje faze 2/3 u kojem se ocjenjuje sigurnost, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u zdrave djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina. Ispitivanje je obuhvatilo djecu u tri dobne skupine: u dobi od 6 do 11 godina; u dobi od 2 do 5 godina; i u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Deskriptivna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi COVID-19 zabilježeni do datuma prestanka prikupljanja podataka 21. veljače 2022. provedena je na 5476 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili dvije doze (prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (n=4105) ili placebo (n=1371) a imali su negativan početni status virusa SARS-CoV-2 (u skupini za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja). Između sudionika koji su primili Spikevax i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

Medijan trajanja praćenja djelotvornosti nakon 2. doze bio je 71 dan za sudionike u dobi od 2 do 5 godina i 68 dana za sudionike u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Djelotvornost cjepiva u ovom ispitivanju bila je praćena tijekom razdoblja u kojem je predominantna varijanta u cirkulaciji bila B.1.1.529 (omikron).

Djelotvornost cjepiva u 2. dijelu ispitivanja u skupini za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja s obzirom na slučajeve COVID-19, 14 ili više dana nakon druge doze, uz uporabu "Definicije slučaja COVID-19 sukladno P301" (odnosno definiciju korištenu u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih) bila je 46,4 % (95 % CI: 19,8; 63,8) u djece u dobi od 2 do 5 godina i 31,5 % (95 % CI: -27,7; 62,0) u djece u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Imunogenost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U djece u dobi od 2 do 5 godina, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 264; 25 mikrograma) s onim u mladim odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) prikazuje GMR od 1,014 (95 % CI: 0,881, 1,167), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za GMR \geq 0,67; brojčana

procjena $\geq 0,8$). Povećanje vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) od početka ispitivanja do 57. dana u te djece bilo je 183,3 puta (95 % CI: 164,03; 204,91). Razlika u stopama seroodgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) između djece i mladih odraslih osoba bila je -0,4 % (95% CI: -2,7 %; 1,5 %), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SRR razliku > -10 %).

U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 230; 25 mikrograma) s onom mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) pokazala je GMR od 1,280 (95 % CI: 1,115; 1,470), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za GMR $\geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Razlika u SRR stopama između dojenčadi/male djece i mladih odraslih bila je 0,7 % (95 % CI: -1,0%; 2,5 %), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SRR razliku > -10 %).

U skladu s tim, unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za ostvarenje primarnog cilja imunogenosti ispunjeni su u obje dobne skupine, omogućavajući zaključak o djelotvornosti 25 mikrograma u djece u dobi od 2 do 5 godina i dojenčadi/male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca (tablice 5 i 6).

Tablica 5. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 6 do 23 mjeseca s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 6 do 23 mjeseca n=230	Od 18 do 25 godina n=291	Od 6 do 23 mjeseca/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornost i (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon 2. doze	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI) ^d	Seroodgovor % (95 % CI) ^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification*, ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni učinak. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95% CI su povratno transformirane u originalnu skalu u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od $>0,8$ a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminenu (skor).

Tablica 6. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 2 do 5 godina s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 2 do 5 godina n=264	Od 18 do 25 godina n=291	Od 2 do 5 godina/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon druge doze	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI)^d	Seroodgovor % (95 % CI)^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification*, ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni efekt. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95% CI su povratno transformirane u originalni razmjer u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminenu (skor).

Imunogenost u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa, uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilio je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Imunogenost u ispitivanju procijenjena je na temelju neutralizirajućih protutijela na pseudovirus koji eksprimira antigene ancestralnog soja SARS-CoV-2 (D614G) mjerenih 1 mjesec nakon 2. doze, 3. doze, docjepne doze i do 12 mjeseci nakon zadnje doze u dijelu A te do 6 mjeseci nakon docjepne doze u dijelu B.

Tri doze cjepiva Spikevax (izvorni) izazvale su povećanje titra neutralizirajućih protutijela u usporedbi s onim prije 1. doze i nakon 2. doze. Veći udio ispitanika s presađenim solidnim organom koji su primili tri doze postigao je serološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili dvije doze. Razine neutralizirajućih protutijela opažene u ispitanika s presatkom jetre koji su primili tri doze bile su usporedive s odgovorima nakon 2. doze opaženim u imunokompetentnih odraslih ispitanika koji su na početku ispitivanja bili negativni na SARS-CoV-2. Odgovor neutralizirajućih protutijela i dalje je bio numerički niži nakon 3. doze u ispitanika s presatkom bubrega u usporedbi s ispitanicima s presatkom jetre. Razine neutralizirajućih protutijela opažene mjesec dana nakon 3. doze održale su se tijekom šest mjeseci, uz razine protutijela koje su bile 26 puta više i stopu serološkog odgovora koja je iznosila 67% u usporedbi s početnom.

Četvrta (docjepna) doza cjepiva Spikevax (izvorni) pojačala je odgovor neutralizirajućih protutijela u ispitanika s presađenim solidnim organom u usporedbi s onim nakon 3. doze bez obzira na prethodno primljena cjepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ili bilo koja kombinacija koja sadrži mRNA]; međutim, ispitanici s presađenim bubregom imali su brožčano slabije odgovore neutralizirajućih protutijela u usporedbi s ispitanicima s presađenom jetrom.

Starije osobe

Cjepivo Spikevax procijenjeno je u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih, uključujući 3768 ispitanika u dobi od 65 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Spikevax u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u mlađih odraslih ispitanika (18–64 godina) bila je podjednaka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Spikevax u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Ispitivanja opće toksičnosti provedena su na štakorima (do 4 doze koje prelaze dozu za čovjeka primijenjene intramuskularno jednom svaka 2 tjedna). Opaženi su prolazni i reverzibilni edem i eritem na mjestu primjene injekcije te prolazne i reverzibilne promjene u laboratorijskim pretragama (uključujući povećanja eozinofila, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena). Rezultati upućuju na to da je potencijal toksičnosti za ljude nizak.

Genotoksičnost/kancerogenost

Provedena su *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti sa SM-102, novom lipidnom komponentom cjepiva. Rezultati ukazuju da je potencijal genotoksičnosti za ljude vrlo nizak. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju razvojne toksičnosti, 0,2 ml formulacije cjepiva koja sadrži istu količinu mRNA (100 mikrograma) i druge sastojke koji se nalaze u jednoj dozi cjepiva Spikevax primijenjeno je ženka štakora intramuskularnim putem četiri puta: 28 i 14 dana prije parenja te 1. i 13 gestacijskog dana. Odgovori protutijela na SARS-CoV-2 bili su prisutni u ženki prije parenja do kraja ispitivanja 21 dana laktacije kao i kod fetusa i mladunčadi. U ispitivanju nije bilo štetnih učinaka povezanih s cjepivom na plodnost ženki, trudnoću, embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi ili na postnatalni razvoj. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Spikevax kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat)
kolesterol
1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolklorid
acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja cjepivo smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Neotvoreno cjepivo može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Nakon prvog uvođenja igle u višedoznu bočicu (Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 19 sati na 2 °C do 25 °C nakon prvog uvođenja igle (unutar dopuštenog razdoblja uporabe od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C i uključujući 24 sata na 8 °C do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se cjepivo ne iskoristi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, napunjene štrcaljke mogu se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićene od svjetla, najviše 30 dana (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene napunjene štrcaljke kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se napunjena štrcaljka, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Napunjene štrcaljke mogu se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja višedoznih bočica nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih višedoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih napunjenih štrcaljki u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih napunjenih štrcaljki s cjepivom u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, napunjene štrcaljke se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih do uporabe čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višedozne bočice

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju

Višedozna bočica s 5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) i prstenom (aluminijски prsten) s crvenom *flip-off* plastičnom kapičom.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 5 ml.

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju

Višedozna bočica s 2,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) i prstenom (aluminijски prsten) s plavom *flip-off* plastičnom kapičom.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka s 0,5 ml disperzije (štrcaljka od cikloolefinskog polimera), s čepom klipa (obložena bromobutilna guma) i kapičom vrha štrcaljke (bromobutilna guma, bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba pripremiti i primijeniti obučeni zdravstveni radnik primjenom aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost disperzije.

Bočice i napunjene štrcaljke čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu i napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja.

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju

Iz svake bočice (s crvenom *flip-off* kapičom) može se izvući maksimalno deset (10) doza (svaka od 0,5 ml) ili maksimalno dvadeset (20) doza (svaka od 0,25 ml).

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu. Nemojte probijati čep bočice više od 20 puta.

U svakoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje maksimalno 10 doza od 0,5 ml ili maksimalno 20 doza od 0,25 ml.

Provjerite ima li bočica crvenu *flip-off* kapiču i je li naziv cjepiva Spikevax 0,2 mg/ml. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapiču i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 7). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 7. Upute za odmrzavanje višedozne bočice prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15°C – 25°C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje


30 dana Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2°C do 8°C

24 sata Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C

IU

14 dana Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2°C do 8°C

24 sata Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2°C do 25°C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuto cjepivo

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju

Iz svake bočice (s plavom *flip-off* kapicom) može se izvući maksimalno pet (5) doza (svaka od 0,5 ml) ili maksimalno deset (10) doza (svaka od 0,25 ml).

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

U svakoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje 5 doza od 0,5 ml ili maksimalno 10 doza od 0,25 ml.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 8). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 8. Upute za odmrzavanje višedozne bočice prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15°C – 25°C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja


Neotvorena bočica

30 dana
Maksimalno trajanje
Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2°C do 8°C

24 sata
Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C

14 dana
Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2°C do 8°C

24 sata
Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C




Nakon izvlačenja prve doze

19 sati
Maksimalno trajanje
U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2°C do 25°C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju

Primjena

Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrte bočicu. Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**


Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**

provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozirne čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Kad se odmrzne, cjepivo je spremno za primjenu.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Cjepivo Spikevax isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (50 mikrograma) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 9). Kada se štrcaljka odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 9. Upute za odmrzavanje napunjenih štrcaljki u blisteru i kutiji prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax 50 mikrograma. Ako je naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Koristiti sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinuti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma/ml disperzija za injekciju
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
 cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav po dozi
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	5 doza od 0,5 ml ili 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
	Višedozna bočica od 5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	10 doza od 0,5 ml ili 20 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju	Jednodozna bočica od 0,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	Jedna doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).

Elasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Imelasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.1), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju

Bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 6 godina i starijih koje su ranije dovršile barem primarno cijepljenje protiv COVID-19 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml i daje se intramuskularno.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml i daje se intramuskularno.

Treba postojati interval od najmanje tri mjeseca između primjene Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i posljednje primljene doze cjepiva protiv COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 indiciran je samo u osoba koje su ranije dovršile barem primarno cijepljenje protiv COVID-19.

Za pojedinosti o primarnom cijepljenju za osobe u dobi od 6 godina i starije, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka Spikevax 0,2 mg/ml disperzije za injekcije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

U osoba koje su primile Spikevax (izvorni) zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeće doze cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne smiju se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prethodnu dozu cjepiva Spikevax (izvorni).

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa.

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze (vidjeti dio 4.8).

Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

U vezi s cijepljenjem mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istovremeno prisutna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i u slučaju drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem

koagulacije (poput hemofilije) jer može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene u tih osoba.

Izbijanje sindroma kapilarnog curenja u osoba koje ga već imaju u anamnezi (flare-up)

Zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) u osoba koje imaju anamnezu CLS-a. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma CLS-a kako bi ga mogli odmah prepoznati i liječiti. U osoba koje u anamnezi imaju CLS, cijepljenje treba planirati u suradnji s odgovarajućim medicinskim stručnjacima.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i s drugim cjepivima, cijepljenje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kako su razlike između cjepiva ograničene na sekvencu proteina šiljka i nema klinički značajnih razlika u reaktogenosti, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može se koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Sigurnost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjena je u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku, a koje se provodi u Sjedinjenim Državama te uključuje 30 351 sudionika u dobi od 18 i više godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 15 185) ili placebo (n = 15 166) (NCT04470427). U vrijeme cijepjenja, srednja vrijednost dobi populacije iznosila je 52 godine (raspon 18-95); 22 831 (75,2 %) sudionik bio je u dobi od 18 do 64 godina, a 7520 (24,8 %) sudionika bilo je u dobi od 65 i više godina.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (92 %), umor (70 %), glavobolja (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgijska (46,4 %), zimica (45,4 %), mučnina/povraćanje (23 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (19,8 %), vrućica (15,5 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (14,7 %) i crvenilo (10 %). Nuspojave su obično bile blage ili umjerene po intenzitetu i povukle su se nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto niža učestalost događaja reaktogenosti povezana je sa starijom dobi.

Sveukupno, opažena je veća incidencija nekih nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija aksilarnog oticanja/osjetljivosti, umora, glavobolje, mialgije, artralgijske, zimice, mučnine/povraćanja i vrućice bila je veća u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina u usporedbi s onima u dobi od 65 i više godina. Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata prikupljeni su u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se sastoji od više dijelova, a koje je još u tijeku i provodi se u Sjedinjenim Državama. Prvi dio ispitivanja uključivao je 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2486) ili placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske karakteristike bile su slične među sudionicima koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onima koji su primili placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (97 %), glavobolja (78 %), umor (75 %), mialgija (54 %), zimica (49 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (35 %), artralgijska (35 %), mučnina/povraćanje (29 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (28 %), eritem na mjestu primjene injekcije (26 %) i vrućica (14 %).

Ovo je ispitivanje prešlo u otvoreno ispitivanje faze 2/3 u kojem je 1346 sudionika u dobi od 12 do 17 godina docijepjeno dozom cjepiva Spikevax najmanje 5 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Nisu otkrivene dodatne nuspojave u otvorenom dijelu ispitivanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u djece prikupljeni su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se provodi u dva dijela u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Dio 1 otvorena je faza ispitivanja sigurnosti primjene, odabira doze i imunogenosti u koju je uključeno 380 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje 1 dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni). Dio 2 placebom je kontrolirana faza ispitivanja sigurnosti u koju je uključeno 4016 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 3012) ili placebo (n = 1004). Nijedan ispitanik iz Dijela 1 nije sudjelovao u Dijelu 2. Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 11 godina nakon primarnog cijepljenja (u Dijelu 2) bile su bol na mjestu primjene injekcije (98,4 %), umor (73,1 %), glavobolja (62,1 %), mialgija (35,3 %), zimica (34,6 %), mučnina/povraćanje (29,3 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (27,0 %), vrućica (25,7 %), eritem na mjestu primjene injekcije (24,0 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (22,3 %) i artralgiya (21,3 %).

Protokol ispitivanja izmijenjen je kako bi uključio otvorenu fazu docijepljivanja koja je obuhvatila 1294 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su docijepljeni cjepivom Spikevax (izvorni) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. U otvorenom dijelu ispitivanja nisu otkrivene dodatne nuspojave.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno ispitivanje faze 2/3, kojim se ispituje sigurnost primjene, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni), koje se provodi u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Ovo ispitivanje uključuje 10 390 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n=7798) ili placebo (n=2592).

Ispitivanje obuhvaća djecu u tri dobne skupine: od 6 do 11 godina; od 2 do 5 godina i od 6 mjeseci do 23 mjeseca. Ovo pedijatrijsko ispitivanje uključuje 6388 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n=4791) ili placebo (n=1597). Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

U ovom kliničkom ispitivanju, nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca nakon primarnog cijepljenja bile su razdražljivost/plač (81,5 %), bol na mjestu primjene injekcije (56,2 %), pospanost (51,1 %), gubitak teka (45,7 %), vrućica (21,8 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (18,4 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %) i aksilarno oticanje/ osjetljivost (12,2 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 24 do 36 mjeseci nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (76,8 %), razdražljivost/plač (71,0 %), pospanost (49,7 %), gubitak teka (42,4 %), vrućica (26,1 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (15,7 %) i aksilarno oticanje/osjetljivost (11,5 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 37 mjeseci do 5 godina nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (83,8 %), umor (61,9 %), glavobolja (22,9 %), mialgija (22,1 %), vrućica (20,9 %), zimica (16,8 %), mučnina/ povraćanje (15,2 %), aksilarno oticanje/ osjetljivost (14,3 %), artralgiya (12,8 %), eritem na mjestu primjene injekcije (9,5 %) i oticanje na mjestu primjene injekcije (8,2 %).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim u nekoliko placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja:

- 30 351 odrasla osoba u dobi \geq 18 godina
- 3726 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina
- 4002 djece u dobi od 6 do 11 godina
- 6388 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

- i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su sukladno sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti (tablica 2).

Tablica 2. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek†
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost/plač†
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja pospanost†
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca‡ hipoestezija parestezija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis perikarditis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
	manje često	bol u abdomenu§
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija¶
	nepoznato	multiformni eritem mehanička urtikarija kronična urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije
	često	urtikarija na mjestu primjene injekcije osip na mjestu primjene injekcije

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
		odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije♠
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica♥
	nepoznato	izraženo oticanje uda u koji je primljeno cjepivo

*Limfadenopatija je zabilježena kao aksilarna limfadenopatija na istoj strani gdje je primijenjena injekcija. U nekim su slučajevima zahvaćeni i drugi limfni čvorovi (npr. cervikalni, supraklavikularni).

†Zabilježeno u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 6 mjeseci do 5 godina).

‡ Tijekom razdoblja sigurnosnog praćenja akutnu perifernu paralizu ličnog živca (ili kljenut) prijavila su tri sudionika u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i jedan sudionik u skupini koja je primila placebo. Do pojave je u skupini sudionika koji su primili cjepivo došlo 22 dana, 28 dana i 32 dana nakon 2. doze.

§ Bol u abdomenu opažena je u pedijatrijske populacije (u dobi od 6 do 11 godina): 0,2 % u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i 0 % u skupini koja je primila placebo.

¶Urtikarija je primijećena kao akutna pojava (unutar nekoliko dana nakon cijepljenja) ili odgođena pojava (do približno dva tjedna nakon cijepljenja)

Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

♠ Medijan razdoblja do pojave bio je 9 dana nakon prve injekcije i 11 dana nakon druge injekcije. Medijan trajanja bio je 4 dana nakon prve injekcije i 4 dana nakon druge injekcije.

♥ Zabilježena su dva ozbiljna štetna događaja oticanja lica u primatelja cjepiva koji su ranije primili injekcije dermalnih filera. Početak oticanja prijavljen je 1. odnosno 3. dana nakon dana cijepljenja.

Reaktogenost i sigurnosni profil u 343 ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni), a koji su bili seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bili su usporedivi onima u ispitanika seronegativnih na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Odrasli (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepjenom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju 198 ispitanika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 167 od tih sudionika docijepljeno je jednom dozom (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon što su primarno cijepljeni drugom dozom. Profil nuspojava doze docjepljivanja iz poticanih prijava (0,25 ml, 50 mikrograma) bio je sličan onome nakon druge doze kod primarnog cijepljenja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 imao je profil reaktogenosti sličan onome Spikevax (izvorni) doze za docjepljivanje koja je primijenjena kao druga doza docjepljivanja. Učestalost nuspojava nakon imunizacije cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bila je slična ili niža u odnosu na onu nakon prve doze docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) i u odnosu na drugu dozu primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) (100 mikrograma). Sigurnosni profil cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (medijan razdoblja praćenja od 113 dana) bio je sličan sigurnosnom profilu cjepiva Spikevax (izvorni) (medijan razdoblja praćenja od 127 dana).

Spikevax (izvorni) u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa,

uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilo je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze (četvrta doza kod mRNA cjepiva i treća doza kod cjepiva koje nije mRNA cjepivo).

Reaktogenost je bila sukladna poznatom profilu cjepiva Spikevax (izvorni). Nije bilo neočekivanih nalaza u pogledu sigurnosti primjene.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Spikevax (izvorni) najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Spikevax (izvorni). U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 1,316 (95 % CI: 1,299; 1,333) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 1,88 (95 % CI: 0,956; 2,804) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Cjepiva Spikevax (elasomeran) i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) sadrže mRNA inkapsuliranu u lipidne nanočestice. mRNA kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 pune duljine modificiran s 2 supstitucije prolina unutar ponavljajuće heptadne domene 1 (S-2P) radi stabiliziranja proteina šiljka u prefuzijsku konformaciju. Nakon intramuskularne injekcije stanice na mjestu primjene injekcije i drenažni limfni čvorovi preuzimaju lipidne nanočestice, učinkovito isporučujući mRNA slijed u stanice radi translacije u protein virusa. Isporučena mRNA ne ulazi u staničnu jezgru niti stupa u interakciju s genomom, nije replicirajuća te se prolazno eksprimira uglavnom dendritičkim stanicama i makrofagima subkapsularnih sinusa. Tada imunosne stanice prepoznaju ekspimirani protein šiljka virusa SARS-CoV-2 vezan za membranu kao strani antigen. To izaziva odgovore i T-stanica i B-stanica za stvaranje neutralizirajućih protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Klinička djelotvornost

Imunogenost u odraslih - nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 cjepiva ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu docjepljivanja od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Ispitivanje P205, Dio G, ocijenilo je sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kad se ono primjenjuje kao druga doza docjepljivanja odraslih koji su ranije primili dvije doze cjepiva Spikevax (izvorni) (100 mikrograma) kao primarno cijepljenje i dozu za docjepljivanje cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) najmanje tri mjeseca prije uključivanja u ispitivanje. U ispitivanju P205, Dio F, sudionici u ispitivanju primili su Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) kao drugu dozu docjepljivanja, a skupina iz Dijela F služi kao usporedna, neistovremena skupina unutar ispitivanja za skupinu iz Dijela G, u usporedbi između dva docjepljivanja, cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i cjepivom Spikevax (izvorni), kada se daju kao druga docjepna doza.

U ovom je ispitivanju analiza primarne imunogenosti temeljena na skupini za ocjenu primarne imunogenosti, koja uključuje sudionike s bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 na početku (prije docjepljivanja). U primarnoj analizi, procijenjena originalna vrijednost geometrijske sredine titra (GMT) neutralizirajućih protutijela za SARS-CoV-2 i odgovarajući 95 % CI bili su 6422,3 (5990,1; 6885,7) i 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dana nakon docjepljivanja cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 odnosno Spikevax (izvorni). Ove GMT predstavljaju omjer između odgovora na cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i cjepivo Spikevax (izvorni) u odnosu na izvorni soj SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5 % CI) bio je 1,22 (1,08; 1,37), ispunjavajući unaprijed određen kriterij neinferiornosti (donja granica od 97,5 % CI \geq 0,67).

Procijenjena GMT neutralizirajućih protutijela u 29. danu za omikron, BA.1 bila je 2479,9 (2264,5; 2715,8) i 1421,2 (1283,0; 1574,4) u skupinama docjepljivanim cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i Spikevax (izvorni), a GMR (97,5 % CI) bila je 1,75 (1,49; 2,04), što je ispunilo unaprijed određeni kriterij superiornosti (donja granica CI > 1).

Tromjesečna perzistencija protutijela nakon primanja cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 za docjepljivanje protiv bolesti COVID-19

Sudionici u Ispitivanju P205 Dio G postupno su uključivani u primanje 50 mikrograma cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 376) ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437), kao druge doze docjepljivanja. U sudionika kod kojih prije docjepljivanja nije došlo do infekcije SARS-CoV-2, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izazvao je titre neutralizirajućih protutijela protiv varijante Omicron-BA.1 (uočeni GMT) koji su nakon 3 mjeseca bili značajno viši (964,4 [834,4; 1114,7]) od onih kod cjepiva Spikevax (izvorni) (624,2 [533,1; 730,9]), a slični za docjepljivanje protiv izvornog soja SARS-CoV-2.

Klinička djelotvornost u odraslih

Ispitivanje u odraslih bilo je randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III zaslijepjeno za promatrača (NCT04470427) koje je isključilo osobe koje su bile imunokompromitirane ili su primile imunosupresive unutar 6 mjeseci, kao i sudionice koje su bile trudne, ili osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2. Sudionici sa stabilnim HIV-om nisu bili isključeni. Cjepiva protiv gripe mogla su se primijeniti 14 dana prije ili 14 dana nakon bilo koje doze cjepiva Spikevax (izvorni). Sudionici su također morali paziti da im od primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne interval od najmanje 3 mjeseca prije ispitivanja kako bi primili ili placebo ili cjepivo Spikevax (izvorni).

Ukupno je 30 351 ispitanik praćen tijekom medijana od 92 dana (raspon: 1-122) za razvoj bolesti COVID-19.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (koja se naziva skupina prema planu ispitivanja ili PPS [engl. *Per Protocol Set*]), uključivala je 28 207 ispitanika koji su primili ili cjepivo Spikevax (izvorni) (n = 14 134) ili placebo (n = 14 073) i koji su imali negativni početni status virusa SARS-CoV-2. PPS ispitivana populacija uključivala je 47,4 % žena, 52,6 % muškaraca, 79,5 % bijelaca, 9,7 % Afroamerikanaca, 4,6 % Azijaca i 6,2 % drugih. 19,7 % sudionika identificirano je kao Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci. Medijan dobi ispitanika iznosio je 53 godine (raspon 18-94). Vremenski okvir doziranja od -7 do +14 dana za primjenu druge doze (zakazane 29. dana) bio je dopušten za uključivanje u PPS. 98 % primatelja cjepiva primilo je drugu dozu 25 do 35 dana nakon 1. doze (što odgovara razdoblju od 28 dana s odstupanjem od -3 do +7 dana)

Slučajevi COVID-19 potvrđeni su polimeraznom lančanom reakcijom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i od strane Povjerenstva za kliničku prosudbu. Djelotvornost cjepiva, ukupna i prema ključnim dobnim skupinama, prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19[#] bez obzira na težinu s početkom 14 dana nakon 2. doze – PPS

Dobna skupina (godine)	Spikevax (izvorni)			Placebo			% djelotvornosti cjepiva (95 % CI)*
	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	
Sveukupno (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8) **
18 do < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 do <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NP, 100)

[#]COVID-19: simptomatski slučajevi bolesti COVID-19 za koje je potreban pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi s početkom 14 dana nakon 2. doze.

*Djelotvornost cjepiva i 95 % interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

**IP nije prilagođen za multiplicitet. Statističke analize prilagođene za multiplicitet izvedene su u privremenoj analizi koja se temelji na manje slučajeva COVID-19, koji ovdje nisu prijavljeni.

Među svim ispitanicima u PPS-u, nije zabilježen nijedan slučaj teškog oblika bolesti COVID-19 u skupini koja je primila cjepivo u usporedbi s 30 od ukupno 185 (16 %) slučajeva prijavljenih u skupini koja je primila placebo. Od 30 sudionika s teškom bolešću, 9 je bilo hospitalizirano, od kojih je 2 primljeno u jedinicu intenzivne skrbi. Većina od preostalih teških slučajeva ispunila je samo kriterij zasićenosti kisikom (SpO2) za tešku bolest (≤ 93 % na sobnom zraku).

Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (utvrđeno serološkim pretragama na početku ispitivanja i testiranjem uzorka nazofaringealnog brisa) od 14 dana nakon 2. doze bila je 93,6 % (95 % CI: 88,6; 96,5).

Pored toga, analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među spolovima, etničkim skupinama i sudionicima s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teške bolesti COVID-19.

Imunogenost u odraslih – nakon docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, slijepom za promatrača, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze kod sudionika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju, 198 sudionika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepjenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 149 od tih sudionika (skupina cijepljena prema planu ispitivanja) primilo je jednu dozu docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Pokazalo se da jedna doza docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) rezultira povećanjem vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) neutralizirajućih protutijela prije docjepljivanja i 28 dana nakon docjepljivanja od 12,99 puta (95 % CI: 11,04; 15,29). GMFR neutralizirajućih protutijela bio je 1,53 (95 % CI: 1,32; 1,77) kod usporedbe njihove vrijednosti 28 dana nakon druge doze (primarno cijepjenje) i 28 dana nakon docjepljivanja.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepjenja nekim drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 u odraslih

Sigurnost i imunogenost heterolognog docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ispitane su u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač u 154 sudionika. Najmanji vremenski razmak između primarnog cijepjenja vektorskim ili RNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) iznosio je 12 tjedana (raspon: od 12 tjedana do 20,9 tjedana). U ovom se ispitivanju za docjepljivanje upotrijebila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa procijenjen je 1 dan prije i 15. i 29. dan poslije docjepljivanja. Odgovor na docjepljivanje dokazan je bez obzira na primarno cijepjenje.

Dostupni su samo podaci o kratkotrajnoj imunogenosti: dugotrajna zaštita i imunosna memorija trenutno nisu poznate.

Sigurnost i imunogenost treće doze (za docjepljivanje) sedam cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Ujedinjenom Kraljevstvu

U multicentričnom, randomiziranom ispitivanju faze 2 COV-BOOST koje je pokrenuo ispitivač ispitano je docjepljivanje trećom dozom protiv bolesti COVID-19 s podskupinom za ispitivanje detaljne imunologije. Ispitanici su bili odrasle osobe u dobi od 30 godina ili starije, dobrog fizičkog zdravlja (bili su dopušteni blagi do umjereni dobro kontrolirani komorbiditeti), koje su primile dvije doze cjepiva proizvođača Pfizer–BioNTech ili Oxford–AstraZeneca (prva doza u prosincu 2020., siječnju 2021. ili veljači 2021.) i u kojih je od druge doze do uključivanja u ispitivanje proteklo najmanje 84 dana. Spikevax (izvorni) je pojačao odgovor protutijela i neutralizirajući odgovor i dobro se podnosio neovisno o cjepivu korištenom za primarno cijepjenje. U ovom se ispitivanju za docjepljivanje primijenila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa bio je procijenjen 28. dana nakon docjepljivanja.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) prije i poslije docjepljivanja u odraslih
Rezultati testa neutralizacije pseudovirusa (PsVNA) protiv varijante B.1.617.2 (delta) određeni prije docjepljivanja i 29 dana poslije docjepljivanja pokazali su da je docjepljivanje cjepivom Spikevax (izvorni) (0,25 ml, 50 mikrograma) u odraslih izazvalo 17-erostruko povećanje neutralizirajućih protutijela protiv varijante delta u usporedbi s razinama prije docjepljivanja (GMFR = 17,28; 95 % CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinička djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Ispitivanje u adolescenata je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepjeno, kliničko ispitivanje faze 2/3 koje je u tijeku (NCT04649151), a kojim se ocjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2 bile su isključene iz ispitivanja. Ukupno je 3732 ispitanika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili placeba u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

Sekundarna analiza djelotvornosti provedena je kod 3181 ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2139) ili placeba (n = 1042) i imali negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni)

i onih koji su primili placebo, nisu postojale značajne razlike u demografskim karakteristikama ili već postojećim zdravstvenim stanjima.

Bolest COVID-19 definirana je kao simptomatska bolest COVID-19 uz nužan pozitivan rezultat RT-PCR testa i s najmanje 2 sistemskih simptoma ili 1 respiratornim simptomom. Slučajevi počinju 14 dana nakon druge doze.

U skupini koja je primala cjepivo Spikevax (izvorni) nije bio niti jedan simptomatski slučaj COVID-19, a u placebo skupini bila su 4 simptomatska slučaja COVID-19.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupinama za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n = 340) u ispitivanju na adolescentima i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 296) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. Omjer vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean ratio*, GMR) titra neutralizirajućih protutijela u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s osobama u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,08 (95 % CI: 0,94; 1,24). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,2 % (95 % CI: -1,8; 2,4). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon docijepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docijepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docijepljivanja u sudionika u dobi od 12 do 17 godina putem usporedbe imunogenog odgovora poslije docijepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepljenja (dan 57) u mladim odraslim osobama (u dobi od 18 do 25 godina) iz ispitivanja odraslih. Djelotvornost docijepljivanja cjepivom Spikevax 50 mikrograma utvrđena je ako su imunogeni odgovori nakon docijepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] nAb-a i stopa seroodgovora [SSR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SSR), u usporedbi s onima izmjenjenim nakon završetka primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 12 do 17 godina primili su jednu dozu docijepljivanja najmanje 5 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja (dvije doze s 1 mjesec razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 257 docijepljenih sudionika u ovom ispitivanju i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja mladih odraslih osoba (u dobi ≥ 18 do ≤ 25 godina) koji su prethodno završili primarno cijepljenje cjepivom Spikevax koje se sastojalo od dvije doze primijenjene s 1 mjesecom razmaka. Obje skupine sudionika uključene u analiziranu populaciju nisu imale serološke ili virološke dokaze infekcije SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepljenja i prije docijepljivanja.

GMR za GMC adolescenata 29 dana nakon doze docijepljivanja u usporedbi s mladim odraslima: GMR u 57. danu bio je 5,1 (95 % CI: 4,5; 5,8), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI > 0,667 (1/1,5); brojčana procjena $\geq 0,8$); razlika SRR bila je 0,7 % (95 % CI: -0,8; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % razlike SRR > -10 %).

U 257 sudionika, prije docijepljivanja (docijepljivanje - dan 1) nAb GMC bio je 400,4 (95 % CI: 370,0; 433,4); 29. dan nakon docijepljivanja, GMC je bio 7172,0 (95 % CI: 6610,4; 7781,4). GMC je 29. dan nakon docijepljivanja porastao za približno 18 puta u odnosu na GMC prije docijepljivanja, pokazujući učinkovitost docijepljivanja kod adolescenata. SRR je bio 100 (95 % CI: 98,6; 100,0).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti cjepiva iz ispitivanja odraslih.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 do 11 godina

U tijeku je pedijatrijsko ispitivanje ustrojeno kao randomizirano, za promatrača zaslijepjeno, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2/3 u kojem se procjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u djece u dobi od 6 do 11 godina u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Ispitanici za koje je poznato da su preboljeli infekciju virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz ispitivanja. Ukupno je 4011 ispitanika randomizirano u omjeru 3:1 kako bi primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili fiziološku otopinu kao placebo u razmaku od 1 mjeseca.

Sekundarna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 nastali do datuma prestanka prikupljanja podataka 10. studenog 2021. provedena je u 3497 sudionika koji su primili dvije doze (0,25 ml prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2644) ili placebo (n = 853), a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između sudionika koji su primili Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

COVID-19 definiran je kao simptomatski COVID-19 za što je bio potreban pozitivan rezultat RT-PCR testa i najmanje 2 systemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi su počeli 14 dana nakon primjene druge doze.

Zabilježena su tri slučaja bolesti COVID-19 (0,1%) u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i četiri slučaja bolesti COVID-19 (0,5 %) u skupini koja je primila placebo.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina

Analiza kojom se ocjenjuju 50 %-tni neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupini djece u dobi od 6 do 11 godina (n = 319) u pedijatrijskom ispitivanju i u ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 295) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji virusom SARS-CoV-2. GMR titra neutralizirajućih protutijela u djece u dobi od 6 do 11 godina u usporedbi s onim u osoba u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,1% (95 % CI: -1,9; 2,1). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 6 do 11 godina putem usporedbe imunogenog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepjenja (dan 57) u mladim odraslim (u dobi od 18 do 25 godina) u tom ispitivanju, gdje je utvrđena djelotvornost od 93%. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax u dozi od 25 mikrograma utvrđena je ako su imunogeni odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] neutralizirajućih protutijela [nAb] i stopa seroodgovora [SRR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SRR), u usporedbi s onima mjerenim nakon završetka primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax u dozi od 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 6 do 11 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepjenja (dvije doze s 1 mjesecom razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 95 docijepljenih sudionika u dobi od 6 do 11 godina i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja u mladim odraslim koji su primili dvije doze cjepiva Spikevax u razmaku od mjesec dana. Obje skupine sudionika uključene u analitičku populaciju nisu imale serološki ili virološki dokaz infekcije virusom SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepjenja i prije docjepljivanja.

U 95 sudionika 29 dan nakon docjepljivanja GMC je bio 5847,5 (95 % CI: 4999,6; 6839,1). SRR je bio 100 (95 % CI: 95,9; 100,0). Ispitivale su se razine serumskog nAb u djece u dobi od 6 do 11 godina u podskupini za ocjenu imunogenosti po planu ispitivanja uz negativan status SARS-CoV-2 prije docjepljivanja i u usporedbi s mladim odraslim osobama (18 do 25 godina). GMR za GMC 29.

dana nakon docjepljivanja, u usporedbi s GMC-om mladih odraslih osoba nakon 57. dana bio 4,2 (95 % CI: 3,5; 5,0), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI > 0,667); SRR razlika bila je 0,7 % (95% CI: -3,5; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica od 95 % razlike SRR >-10 %).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti docjepljivanja. Brz anamnestički odgovor evidentan unutar 4 tjedna od docjepljivanja dokaz je snažnog početnog odgovora koji je proizvelo primarno cijepljenje cjepivom Spikevax.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) u djece u dobi od 6 do 11 godina

Uzorci seruma podskupine za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 134) u pedijatrijskom ispitivanju koje je u tijeku dobiveni su na početku ispitivanja i 57. dana te su ispitani testom PsVNA temeljenom na varijanti B.1.617.2 (delta).

U djece u dobi od 6 do 11 godina, GMFR od početka do 57. dana bio je 81,77 (95 % CI: 70,38; 95,00) za varijantu delta (mjereno pomoću PsVNA). Nadalje, definicija seroodgovora bila je zadovoljena u 99,3 % djece.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je ispitivanje faze 2/3 u kojem se ocjenjuje sigurnost, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u zdrave djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina. Ispitivanje je obuhvatilo djecu u tri dobne skupine: u dobi od 6 do 11 godina; u dobi od 2 do 5 godina; i u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Deskriptivna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi COVID-19 zabilježeni do datuma prestanka prikupljanja podataka 21. veljače 2022. provedena je na 5476 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili dvije doze (prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (n = 4105) ili placebo (n = 1371) a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 (u skupini za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja). Između sudionika koji su primili Spikevax i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

Medijan trajanja praćenja djelotvornosti nakon 2. doze bio je 71 dan za sudionike u dobi od 2 do 5 godina i 68 dana za sudionike u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Djelotvornost cjepiva u ovom ispitivanju bila je praćena tijekom razdoblja u kojem je predominantna varijanta u cirkulaciji bila B.1.1.529 (omikron).

Djelotvornost cjepiva u 2. dijelu ispitivanja u skupini za ocjenu djelotvornosti i prema planu ispitivanja s obzirom na slučajeve COVID-19, 14 ili više dana nakon druge doze, uz uporabu "Definicije slučaja COVID-19 sukladno P301" (odnosno definiciju korištenu u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih) bila je 46,4 % (95 % CI: 19,8; 63,8) u djece u dobi od 2 do 5 godina i 31,5 % (95 % CI: -27,7; 62,0) u djece u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Imunogenost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U djece u dobi od 2 do 5 godina, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 264; 25 mikrograma) s onim u mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) prikazuje GMR od 1,014 (95 % CI: 0,881; 1,167), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za GMR \geq 0,67; brojčana procjena \geq 0,8). Povećanje vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise* GMFR) od početka ispitivanja do 57. dana u te djece bilo je 183,3 puta (95 % CI: 164,03; 204,91). Razlika u stopama seroodgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) između djece i mladih odraslih osoba bila je -0,4 % (95 % CI: -2,7 %; 1,5 %), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SRR razliku > -10 %).

U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 230; 25 mikrograma) s onom mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) pokazala je GMR od 1,280 (95 % CI: 1,115, 1,470), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI

za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Razlika u SRR stopama između dojenčadi/ male djece i mladih odraslih bila je 0,7 % (95 % CI: -1,0 %, 2,5 %), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SSR razliku > -10 %).

U skladu s tim, unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za ostvarenje primarnog cilja imunogenosti ispunjeni su u obje dobne skupine, omogućavajući zaključak o djelotvornosti 25 mikrograma u djece u dobi od 2 do 5 godina i dojenčadi/ male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca (tablice 4 i 5).

Tablica 4. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 6 do 23 mjeseca s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 6 do 23 mjeseca n=230	Od 18 do 25 godina n=291	Od 6 do 23 mjeseca/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon 2. doze	1780,7 (1606,4, 1973,8)	1390,8 (1269,1, 1524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI)^d	Seroodgovor % (95 % CI)^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI)^e	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni učinak. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95% CI su povratno transformirane u originalnu skalu u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od $>0,8$ a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Tablica 5. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 2 do 5 godina s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 2 do 5 godina n=264	Od 18 do 25 godina n=291	Od 2 do 5 godina/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon druge doze	1410, (1273,8, 1560,8)	1390,8 (1262,5, 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI) ^d	Seroodgovor % (95 % CI) ^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI) ^e	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni efekt. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95 % CI su povratno transformirane u originalni razmjer u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10%, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Imunogenost u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa, uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilio je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Imunogenost u ispitivanju procijenjena je na temelju neutralizirajućih protutijela na pseudovirus koji eksprimira sntigene ancestralnog soja SARS-CoV-2 (D614G) mjerenih 1 mjesec nakon 2. doze, 3. doze, docjepne doze i do 12 mjeseci nakon zadnje doze u dijelu A te do 6 mjeseci nakon docjepne doze u dijelu B.

Tri doze cjepiva Spikevax (izvorni) izazvale su povećanje titra neutralizirajućih protutijela u usporedbi s onim prije 1. doze i nakon 2. doze. Veći udio ispitanika s presađenim solidnim organom koji su primili tri doze postigao je serološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili dvije doze. Razine neutralizirajućih protutijela opažene u ispitanika s presatkom jetre koji su primili tri doze bile su usporedive s odgovorima nakon 2. doze opaženim u imunokompetentnih odraslih ispitanika koji su na početku ispitivanja bili negativni na SARS-CoV-2. Odgovor neutralizirajućih protutijela i dalje je bio numernički niži nakon 3. doze u ispitanika s presatkom bubrega u usporedbi s ispitanicima s presatkom jetre. Razine neutralizirajućih protutijela opažene mjesec dana nakon 3. doze održale su se tijekom šest mjeseci, uz razine protutijela koje su bile 26 puta više i stopu serološkog odgovora koja je iznosila 67% u usporedbi s početnom.

Četvrta (docjepna) doza cjepiva Spikevax (izvorni) pojačala je odgovor neutralizirajućih protutijela u ispitanika s presađenim solidnim organom u usporedbi s onim nakon 3. doze bez obzira na prethodno primljena cjepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ili bilo koja kombinacija koja sadrži mRNA]; međutim, ispitanici s presađenim bubregom imali su brojčano slabije odgovore neutralizirajućih protutijela u usporedbi s ispitanicima s presađenom jetrom.

Starije osobe

Cjepivo Spikevax (izvorni) procijenjeno je u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih, uključujući 3768 ispitanika u dobi od 65 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u mlađih odraslih ispitanika (18–64 godina) bila je podjednaka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Ispitivanja opće toksičnosti provedena su na štakorima (do 4 doze koje prelaze dozu za čovjeka primijenjene intramuskularno jednom svaka 2 tjedna). Opaženi su prolazni i reverzibilni edem i eritem na mjestu primjene injekcije te prolazne i reverzibilne promjene u laboratorijskim pretragama (uključujući povećanja eozinofila, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena). Rezultati upućuju na to da je potencijal toksičnosti za ljude nizak.

Genotoksičnost/kancerogenost

Provedena su *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti sa SM-102, novom lipidnom komponentom cjepiva. Rezultati ukazuju da je potencijal genotoksičnosti za ljude vrlo nizak. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju razvojne toksičnosti, 0,2 ml formulacije cjepiva koja sadrži istu količinu mRNA (100 mikrograma) i druge sastojke koji se nalaze u jednoj dozi cjepiva Spikevax (izvorni) primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem četiri puta: 28 i 14 dana prije parenja te 1. i 13. gestacijskog dana. Odgovori protutijela na SARS-CoV-2 bili su prisutni u ženki prije parenja do kraja

ispitivanja 21. dana laktacije kao i kod fetusa i mladunčadi. U ispitivanju nije bilo štetnih učinaka povezanih s cjepivom na plodnost ženki, trudnoću, embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi ili na postnatalni razvoj. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Spikevax (izvorni) kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG)

trometamol

trometamolklorid

acetatna kiselina

natrijev acetat trihidrat

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja cjepivo smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Neotvoreno cjepivo može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Nakon prvog uvođenja igle u višedozne bočice (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju)

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 19 sati na 2 °C do 25 °C nakon prvog uvođenja igle (unutar dopuštenog razdoblja uporabe od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C i uključujući 24 sata na 8 °C do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se cjepivo ne iskoristi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Neotvorena jednodozna bočica (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, jednodozna bočica može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja, jednodozna bočica smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene jednodozne bočice kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se jednodozna bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Jednodozna bočica može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, napunjena štrcaljka može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene napunjene štrcaljke kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se napunjena štrcaljka, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Napunjena štrcaljka može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja višedozne bočice nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih višedoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Jednodoznu bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih jednodoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih jednodoznih bočica cjepiva u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, jednodozne bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih napunjenih štrcaljki u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih napunjenih štrcaljki s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, napunjene štrcaljke se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozna bočica)

Višedozna bočica s 2,5 ili 5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijski prsten).

Veličina pakiranja:
10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.
10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Jednodozna bočica s 0,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1) zatvorena čepom (klorobutilna guma) s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijski prsten).

Veličina pakiranja: 10 jednodoznih bočica. Jedna bočica sadrži 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka (štrcaljka od cikloolefinskog polimera) s 0,5 ml disperzije, s čepom klipa (obložena bromobutilna guma) i kapičicom vrha štrcaljke (bromobutilna guma, bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba pripremiti i primijeniti obučeni zdravstveni radnik primjenom aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost disperzije.

Bočice i napunjene štrcaljke čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu. Nemojte probijati čep bočice više od 20 puta.

U svakoj višedoznoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje 5 ili 10 doza od 0,5 ml ili 10 ili 20 doza od 0,25 ml, ovisno o veličini bočice.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 6). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 6. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene


Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25°C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku. Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 10 bočica može se odmrznuti u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 7).

Tablica 7. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Jednodozna bočica	2 °C do 8 °C	45 minuta	15 °C do 25 °C	15 minuta
Kutija	2 °C do 8 °C	1 sat 45 minuta	15 °C do 25 °C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2 do 8 °C, ostavite svaku bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) približno 15 minuta prije davanja.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Primjena

Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrtite bočicu.
Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**

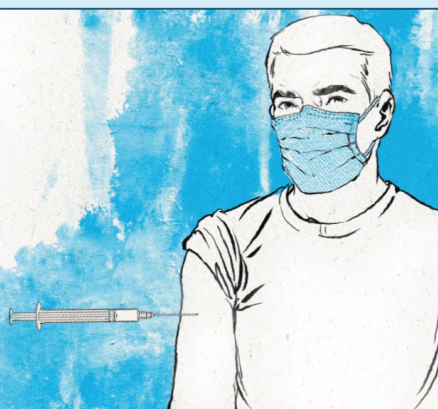
Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**

provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozire čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za primjenu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dolazi u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana) mRNA i mora se odmrznuti prije primjene.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 8). Kada se štrcaljka odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 8. Uputa za odmrzavanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 napunjenih štrcaljki u blisteru i kutiji prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Koristiti sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstite iglu zavrtanjem u smjeru kazaljki na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinuti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav po dozi
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	5 doza od 0,5 ml ili 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida). Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju	Jednodozna bočica 0,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav po dozi
			COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).

Elasomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Davesomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (omikron BA.4-5), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica. S-proteini linije BA.4 i BA.5 SARS-CoV-2 varijante omikron su identični.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju
Bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablica 2. Doziranje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena i bez infekcije virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Dvije doze, svaka od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Primijenite drugu dozu 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ako je dijete već primilo jednu dozu cjepiva Spikevax, potrebno je primijeniti jednu dozu cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kako bi se dovršilo cijepljenje s dvije doze.
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena ili s infekcijom virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	
Osobe u dobi od 65 godina i starije	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	Jedna dodatna doza može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Tablica 3. Doziranje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 u imunokompromitiranih osoba

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena	Dvije doze od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Treću dozu može se dati teško imunokompromitiranim osobama najmanje 28 dana nakon druge doze.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Dodatnu dozu(e) prikladnu za dob može se sukladno procjeni liječnika primijeniti teško imunokompromitiranim osobama najmanje 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19, pri čemu treba uzeti u obzir kliničko stanje te osobe.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 u djece mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

U osoba koje su primile Spikevax (izvorni) zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeće doze cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne smiju se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prethodnu dozu cjepiva Spikevax (izvorni).

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa.

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze (vidjeti dio 4.8).

Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

U vezi s cijepljenjem mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istovremeno prisutna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i u slučaju drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene u tih osoba.

Izbijanje sindroma kapilarnog curenja u osoba koje ga već imaju u anamnezi (*flare-up*)

Zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) u osoba koje imaju anamnezu CLS-a. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma CLS-a kako bi ga mogli odmah prepoznati i liječiti. U osoba koje u anamnezi imaju CLS, cijepljenje treba planirati u suradnji s odgovarajućim medicinskim stručnjacima.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i s drugim cjepivima, cijepljenje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kako su razlike između cjepiva ograničene na sekvencu proteina šiljka i nema klinički značajnih razlika u reaktogenosti, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 može se koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepjenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Sigurnost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjena je u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku, a koje se provodi u Sjedinjenim Državama te uključuje 30 351 sudionika u dobi od 18 i više godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 15 185) ili placebo (n = 15 166) (NCT04470427). U vrijeme cijepjenja, srednja vrijednost dobi populacije iznosila je 52 godine (raspon 18-95); 22 831 (75,2 %) sudionik bio je u dobi od 18 do 64 godina, a 7520 (24,8 %) sudionika bilo je u dobi od 65 i više godina.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (92 %), umor (70 %), glavobolja (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgijska (46,4 %), zimica (45,4 %), mučnina/povraćanje (23 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (19,8 %), vrućica (15,5 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (14,7 %) i crvenilo (10 %). Nuspojave su obično bile blage ili umjerene po intenzitetu i povukle su se nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto niža učestalost događaja reaktogenosti povezana je sa starijom dobi.

Sveukupno, opažena je veća incidencija nekih nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija aksilarnog oticanja/osjetljivosti, umora, glavobolje, mialgije, artralgijske, zimice, mučnine/povraćanja i vrućice bila je veća u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina u usporedbi s onima u dobi od 65 i više godina. Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata prikupljeni su u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se sastoji od više dijelova, a koje je još u tijeku i provodi se u Sjedinjenim Državama. Prvi dio ispitivanja uključivao je 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2486) ili placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske karakteristike bile su slične među sudionicima koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onima koji su primili placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (97 %), glavobolja (78 %), umor (75 %), mialgija (54 %), zimica (49 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (35 %), artralgijska (35 %), mučnina/povraćanje (29 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (28 %), eritem na mjestu primjene injekcije (26 %) i vrućica (14 %).

Ovo je ispitivanje prešlo u otvoreno ispitivanje faze 2/3 u kojem je 1346 sudionika u dobi od 12 do 17 godina docijepjeno dozom cjepiva Spikevax najmanje 5 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Nisu otkrivene dodatne nuspojave u otvorenom dijelu ispitivanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u djece prikupljeni su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se provodi u dva dijela u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Dio 1 otvorena je faza ispitivanja sigurnosti primjene, odabira doze i imunogenosti u koju je uključeno 380 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje 1 dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni). Dio 2 placebom je kontrolirana faza ispitivanja sigurnosti u koju je uključeno 4016 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 3012) ili placebo (n = 1004). Nijedan ispitanik iz Dijela 1 nije sudjelovao u Dijelu 2. Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 11 godina nakon primarnog cijepljenja (u Dijelu 2) bile su bol na mjestu primjene injekcije (98,4 %), umor (73,1 %), glavobolja (62,1 %), mialgija (35,3 %), zimica (34,6 %), mučnina/povraćanje (29,3 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (27,0 %), vrućica (25,7 %), eritem na mjestu primjene injekcije (24,0 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (22,3 %) i artralgiya (21,3 %).

Protokol ispitivanja izmijenjen je kako bi uključio otvorenu fazu docijepljivanja koja je obuhvatila 1294 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su docijepljeni cjepivom Spikevax najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepljenja. U otvorenom dijelu ispitivanja nisu otkrivene dodatne nuspojave.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je rando izirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno ispitivanje faze 2/3, kojim se ispituje sigurnost primjene, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni), koje se provodi u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Ovo ispitivanje uključuje 10 390 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n=7798) ili placebo (n=2592).

Ispitivanje obuhvaća djecu u tri dobne skupine: od 6 do 11 godina; od 2 do 5 godina i od 6 mjeseci do 23 mjeseca. Ovo pedijatrijsko ispitivanje uključuje 6388 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n=4791) ili placebo (n=1597). Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

U ovom kliničkom ispitivanju, nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca nakon primarnog cijepljenja bile su razdražljivost/plač (81,5 %), bol na mjestu primjene injekcije (56,2 %), pospanost (51,1 %), gubitak teka (45,7 %), vrućica (21,8 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (18,4 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %) i aksilarno oticanje/ osjetljivost (12,2 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 24 do 36 mjeseci nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (76,8 %), razdražljivost/plač (71,0 %), pospanost (49,7 %), gubitak teka (42,4 %), vrućica (26,1 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (15,7 %) i aksilarno oticanje/osjetljivost (11,5 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 37 mjeseci do 5 godina nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (83,8 %), umor (61,9 %), glavobolja (22,9 %), mialgija (22,1 %), vrućica (20,9 %), zimica (16,8 %), mučnina/ povraćanje (15,2 %), aksilarno oticanje/ osjetljivost (14,3 %), artralgiya (12,8 %), eritem na mjestu primjene injekcije (9,5 %) i oticanje na mjestu primjene injekcije (8,2 %).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim u nekoliko placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja:

- 30 351 odrasla osoba u dobi \geq 18 godina
- 3726 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

- 4002 djece u dobi od 6 do 11 godina
- 6388 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina
- i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su sukladno sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti (tablica 4).

Tablica 4. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek†
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost/plač†
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja pospanost†
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca‡ hipoestezija parestezija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis perikarditis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
	manje često	bol u abdomenu§
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija¶
	nepoznato	multiformni eritem mehanička urtikarija kronična urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije
	često	urtikarija na mjestu primjene injekcije

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
		osip na mjestu primjene injekcije odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije♠
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica♥
	nepoznato	izraženo oticanje uda u koji je primljeno cjepivo

*Limfadenopatija je zabilježena kao aksilarna limfadenopatija na istoj strani gdje je primijenjena injekcija. U nekim su slučajevima zahvaćeni i drugi limfni čvorovi (npr. cervikalni, supraklavikularni).

†Zabilježeno u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 6 mjeseci do 5 godina).

‡ Tijekom razdoblja sigurnosnog praćenja akutnu perifernu paralizu ličnog živca (ili kljenut) prijavila su tri sudionika u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i jedan sudionik u skupini koja je primila placebo. Do pojave je u skupini sudionika koji su primili cjepivo došlo 22 dana, 28 dana i 32 dana nakon 2. doze.

§ Bol u abdomenu opažena je u pedijatrijske populacije (u dobi od 6 do 11 godina): 0,2 % u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i 0 % u skupini koja je primila placebo.

Urtikarija je primijećena kao akutna pojava (unutar nekoliko dana nakon cijepljenja) ili odgođena pojava (do približno dva tjedna nakon cijepljenja)

Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

♠ Medijan razdoblja do pojave bio je 9 dana nakon prve injekcije i 11 dana nakon druge injekcije. Medijan trajanja bio je 4 dana nakon prve injekcije i 4 dana nakon druge injekcije.

♥ Zabilježena su dva ozbiljna štetna događaja oticanja lica u primatelja cjepiva koji su ranije primili injekcije dermalnih filera. Početak oticanja prijavljen je 1. odnosno 3. dana nakon dana cijepljenja.

Reaktogenost i sigurnosni profil u 343 ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni), a koji su bili seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bili su usporedivi onima u ispitanika seronegativnih na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Odrasli (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepjenom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju 198 ispitanika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 167 od tih sudionika docijepljeno je jednom dozom (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon što su primarno cijepljeni drugom dozom. Profil nuspojava doze docjepljivanja iz poticanih prijava (0,25 ml, 50 mikrograma) bio je sličan onome nakon druge doze kod primarnog cijepljenja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 imao je profil reaktogenosti sličan onome Spikevax (izvorni) doze za docjepljivanje koja je primijenjena kao druga doza docjepljivanja. Učestalost nuspojava nakon imunizacije cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bila je slična ili niža u odnosu na onu nakon prve doze docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) i u odnosu na drugu dozu primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) (100 mikrograma). Sigurnosni profil cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (medijan razdoblja praćenja od 113 dana) bio je sličan sigurnosnom profilu cjepiva Spikevax (izvorni) (medijan razdoblja praćenja od 127 dana).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost dvovalentne doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 511 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozu za docjepljivanje (50 mikrograma), a 376 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje (50 mikrograma).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 imao je profil reaktogenosti sličan onome docjepne doze cjepiva Spikevax (izvorni), primijenjenih kao druga docjepna doza.

Spikevax (izvorni) u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa, uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilo je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze (četvrta doza kod mRNA cjepiva i treća doza kod cjepiva koje nije mRNA cjepivo).

Reaktogenost je bila sukladna poznatom profilu cjepiva Spikevax (izvorni). Nije bilo neočekivanih nalaza u pogledu sigurnosti primjene.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Spikevax (izvorni) najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Spikevax (izvorni). U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 1,316 (95 % CI: 1,299; 1,333) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 1,88 (95 % CI: 0,956; 2,804) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Cjepiva Spikevax (elasomeran) i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) sadrže mRNA inkapsuliranu u lipidne nanočestice. mRNA kodira protein

šiljka virusa SARS-CoV-2 pune duljine modificiran s 2 supstitucije prolina unutar ponavljajuće heptadne domene 1 (S-2P) radi stabiliziranja proteina šiljka u prefuzijsku konformaciju. Nakon intramuskularne injekcije stanice na mjestu primjene injekcije i drenažni limfni čvorovi preuzimaju lipidne nanočestice, učinkovito isporučujući mRNA slijed u stanice radi translacije u protein virusa. Isporučena mRNA ne ulazi u staničnu jezgru niti stupa u interakciju s genomom, nije replicirajuća te se prolazno eksprimira uglavnom dendritičkim stanicama i makrofagima subkapsularnih sinusa. Tada imunosne stanice prepoznaju ekspimirani protein šiljka virusa SARS-CoV-2 vezan za membranu kao strani antigen. To izaziva odgovore i T-stanica i B-stanica za stvaranje neutralizirajućih protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19. mRNA modificiranih nukleozida u cjepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) inkapsulirana je u lipidne čestice, što omogućava isporuku mRNA modificiranih nukleozida u stanice domaćina kako bi se omogućila ekspresija S antigena SARS-CoV-2. Cjepivo potiče imunosni odgovor na S antigen, i time štiti od COVID-19.

Klinička djelotvornost

Imunogenost u sudionika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doze za docjepljivanje ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku, u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 511 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma, a 376 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Dio H ispitivanja P205 ocjenjivao je sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kada se ono primjenjuje kao druga doza docjepljivanja u odraslih koji su ranije primili dvije doze cjepiva Spikevax (izvorni) (100 mikrograma) u sklopu primarnog cijepjenja i prvu dozu docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma). U dijelu F ispitivanja P205, sudionici u ispitivanju primili su cjepivo Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) kao drugu dozu docjepljivanja te skupina iz dijela F služi kao usporedna, neistovremena skupina za usporedbu unutar ispitivanja sa skupinom cijepjenom cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. U ovom je ispitivanju analiza primarne imunogenosti temeljena na skupini za ocjenu primarne imunogenosti, koja uključuje sudionike bez dokaza infekcije virusom SARS-COV-2 na početku (prije docjepljivanja). U primarnoj analizi, opažena srednja geometrijska vrijednost titra (GMT) (95 % CI) prije docjepljivanja iznosila je 87,9 (72,2; 107,1) i povećala se na 2324,6 (1921,2; 2812,7) 28 dana nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Na 29. dan GMR za docjepljivanje cjepivom Spikevax Original/Omicron BA.4-5 u dozi od 50 mikrograma naspram docjepljivanju cjepivom Spikevax (izvorni) u dozi od 50 mikrograma bio je 6,29 (5,27; 7,51), ispunjavajući unaprijed određeni kriterij superiornosti (donja granica CI > 1).

Procijenjeni GMT-i neutralizirajućih protutijela (95 % CI) protiv varijante Omicron BA.4/BA.5, prilagođeni za titar prije docjepljivanja i dobnu skupinu bili su 2747,3 (2399,2; 3145,9) i 436,7 (389,1; 490,0) 28 dana nakon docjepljivanjima cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, odnosno cjepivom Spikevax (izvorni), a GMR (95 % CI) je iznosio 6,29 (5,27; 7,51), što je ispunilo unaprijed određeni kriterij neinferiornosti (donja granica CI > 0,667).

Imunogenost u odraslih - nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 cjepiva ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu docjepljivanja od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Ispitivanje P205, Dio G, ocijenilo je sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kad se ono primjenjuje kao druga doza docjepljivanja odraslima koji su ranije primili dvije doze cjepiva Spikevax (izvorni) (100 mikrograma) kao primarno cijepjenje i dozu za docjepljivanje cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) najmanje tri mjeseca prije uključivanja u

ispitivanje. U ispitivanju P205, Dio F, sudionici u ispitivanju primili su Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) kao drugu dozu docjepljivanja, a skupina iz Dijela G služi kao usporedna, neistovremena skupina unutar ispitivanja za skupinu koja je primila Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

U ovom je ispitivanju analiza primarne imunogenosti temeljena na skupini za ocjenu primarne imunogenosti, koja uključuje sudionike bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 na početku (prije docjepljivanja). U primarnoj analizi, procijenjena originalna vrijednost geometrijske sredine titra (GMT) neutralizirajućih protutijela za SARS-CoV-2 i odgovarajući 95 % CI bili su 6422,3 (5990,1; 6885,7) i 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dana nakon docjepljivanja cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 odnosno Spikevax (izvorni). Ovi GMT-ijevi predstavljaju omjer između odgovora na cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i cjepivo Spikevax (izvorni) u odnosu na izvorni soj SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5 % CI) bio je 1,22 (1,08; 1,37), ispunjavajući unaprijed određen kriterij neinferiornosti (donja granica od 97,5 % CI \geq 0,67).

Procijenjeni GMT neutralizirajućih protutijela u 29. danu za omikron, BA.1 bio je 2479,9 (2264,5; 2715,8) i 1421,2 (1283,0; 1574,4) u skupinama docjepljivanim cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i Spikevax (izvorni), a GMR (97,5 % CI) bio je 1,75 (1,49; 2,04), što je ispunilo unaprijed određeni kriterij superiornosti (donja granica CI $>$ 1).

Tromjesečna perzistencija protutijela nakon primanja cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 za docjepljivanje protiv bolesti COVID-19

Sudionici u Ispitivanju P205 Dio G postupno su uključivani u primanje 50 mikrograma cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 376) ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437), kao druge doze docjepljivanja. U sudionika kod kojih prije docjepljivanja nije došlo do infekcije SARS-CoV-2, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izazvao je titre neutralizirajućih protutijela protiv varijante Omicron-BA.1 (uočeni GMT) koji su nakon tri mjeseca bili značajno viši (964,4 [834,4; 1114,7]) od onih kod cjepiva Spikevax (izvorni) (624,2 [533,1; 730,9]), a slični za docjepljivanje protiv izvornog soja SARS-CoV-2.

Klinička djelotvornost u odraslih

Ispitivanje u odraslih bilo je randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III zaslijepljeno za promatrača (NCT04470427) koje je isključilo osobe koje su bile imunokompromitirane ili su primile imunosupresive unutar 6 mjeseci, kao i sudionice koje su bile trudne, ili osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2. Sudionici sa stabilnim HIV-om nisu bili isključeni. Cjepiva protiv gripe mogla su se primijeniti 14 dana prije ili 14 dana nakon bilo koje doze cjepiva Spikevax (izvorni). Sudionici su također morali paziti da im od primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne interval od najmanje 3 mjeseca prije ispitivanja kako bi primili ili placebo ili cjepivo Spikevax (izvorni).

Ukupno je 30 351 ispitanik praćen tijekom medijana od 92 dana (raspon: 1-122) za razvoj bolesti COVID-19.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (koja se naziva skupina prema planu ispitivanja ili PPS [engl. *Per Protocol Set*]), uključivala je 28 207 ispitanika koji su primili ili cjepivo Spikevax (izvorni) (n = 14 134) ili placebo (n = 14 073) i koji su imali negativni početni status virusa SARS-CoV-2. PPS ispitivana populacija uključivala je 47,4 % žena, 52,6 % muškaraca, 79,5 % bijelaca, 9,7 % Afroamerikanaca, 4,6 % Azijaca i 6,2 % drugih. 19,7 % sudionika identificirano je kao Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci. Medijan dobi ispitanika iznosio je 53 godine (raspon 18-94). Vremenski okvir doziranja od -7 do +14 dana za primjenu druge doze (zakazane 29. dana) bio je dopušten za uključivanje u PPS. 98 % primatelja cjepiva primilo je drugu dozu 25 do 35 dana nakon 1. doze (što odgovara razdoblju od 28 dana s odstupanjem od -3 do +7 dana)

Slučajevi COVID-19 potvrđeni su polimeraznom lančanom reakcijom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i od strane Povjerenstva za kliničku prosudbu. Djelotvornost cjepiva, ukupna i prema ključnim dobnim skupinama, prikazana je u tablici 5.

Tablica 5. Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19[#] bez obzira na težinu s početkom 14 dana nakon 2. doze – PPS

Dobna skupina (godine)	Spikevax (izvorni)			Placebo			% djelotvornosti cjepiva (95 % CI)*
	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-go dina	
Sveukupno (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8) **
18 do < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 do <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NP, 100)

[#]COVID-19: simptomatski slučajevi bolesti COVID-19 za koje je potreban pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi s početkom 14 dana nakon 2. doze.

*Djelotvornost cjepiva i 95 % interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

**IP nije prilagođen za multiplicitet. Statističke analize prilagođene za multiplicitet izvedene su u privremenoj analizi koja se temelji na manje slučajeva COVID-19, koji ovdje nisu prijavljeni.

Među svim ispitanicima u PPS-u, nije zabilježen nijedan slučaj teškog oblika bolesti COVID-19 u skupini koja je primila cjepivo u usporedbi s 30 od ukupno 185 (16 %) slučajeva prijavljenih u skupini koja je primila placebo. Od 30 sudionika s teškom bolešću, 9 je bilo hospitalizirano, od kojih je 2 primljeno u jedinicu intenzivne skrbi. Većina od preostalih teških slučajeva ispunila je samo kriterij zasićenosti kisikom (SpO₂) za tešku bolest (≤ 93 % na sobnom zraku).

Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (utvrđeno serološkim pretragama na početku ispitivanja i testiranjem uzorka nazofaringealnog brisa) od 14 dana nakon 2. doze bila je 93.6 % (95 % CI: 88,6; 96,5).

Pored toga, analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među spolovima, etničkim skupinama i sudionicima s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teške bolesti COVID-19.

Imunogenost u odraslih – nakon docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, slijepom za promatrača, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze kod sudionika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju, 198 sudionika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepjenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 149 od tih sudionika (skupina cijepljena prema planu ispitivanja) primilo je jednu dozu docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Pokazalo se da jedna doza docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) rezultira povećanjem vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) neutralizirajućih protutijela prije docjepljivanja i 28 dana nakon docjepljivanja od 12,99 puta (95 % CI: 11,04; 15,29). GMFR neutralizirajućih protutijela bio je 1,53 (95 % CI: 1,32; 1,77) kod usporedbe njihove vrijednosti 28 dana nakon druge doze (primarno cijepjenje) i 28 dana nakon docjepljivanja.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepljenja nekim drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 u odraslih

Sigurnost i imunogenost heterolognog docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ispitane su u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač u 154 sudionika. Najmanji vremenski razmak između primarnog cijepljenja vektorskim ili RNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) iznosio je 12 tjedana (raspon: od 12 tjedana do 20,9 tjedana). U ovom se ispitivanju za docjepljivanje upotrijebila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa procijenjen je 1 dan prije i 15. i 29. dan poslije docjepljivanja. Odgovor na docjepljivanje dokazan je bez obzira na primarno cijepljenje.

Dostupni su samo podaci o kratkotrajnoj imunogenosti: dugotrajna zaštita i imunosna memorija trenutno nisu poznate.

Sigurnost i imunogenost treće doze (za docjepljivanje) sedam cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Ujedinjenom Kraljevstvu

U multicentričnom, randomiziranom ispitivanju faze 2 COV-BOOST koje je pokrenuo ispitivač ispitano je docjepljivanje trećom dozom protiv bolesti COVID-19 s podskupinom za ispitivanje detaljne imunologije. Ispitanici su bili odrasle osobe u dobi od 30 godina ili starije, dobrog fizičkog zdravlja (bili su dopušteni blagi do umjereni dobro kontrolirani komorbiditeti), koje su primile dvije doze cjepiva proizvođača Pfizer–BioNTech ili Oxford–AstraZeneca (prva doza u prosincu 2020., siječnju 2021. ili veljači 2021.) i u kojih je od druge doze do uključivanja u ispitivanje proteklo najmanje 84 dana. Spikevax (izvorni) je pojačao odgovor protutijela i neutralizirajući odgovor i dobro se podnosio neovisno o cjepivu korištenom za primarno cijepljenje. U ovom se ispitivanju za docjepljivanje primijenila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa bio je procijenjen 28. dana nakon docjepljivanja.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) prije i poslije docjepljivanja u odraslih
Rezultati testa neutralizacije pseudovirusa (PsVNA) protiv varijante B.1.617.2 (delta) određeni prije docjepljivanja i 29 dana poslije docjepljivanja pokazali su da je docjepljivanje cjepivom Spikevax (izvorni) (0,25 ml, 50 mikrograma) u odraslih izazvalo 17-erostruko povećanje neutralizirajućih protutijela protiv varijante delta u usporedbi s razinama prije docjepljivanja (GMFR = 17,28; 95 % CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinička djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Ispitivanje u adolescenata je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepjeno, kliničko ispitivanje faze 2/3 koje je u tijeku (NCT04649151), a kojim se ocjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2 bile su isključene iz ispitivanja. Ukupno je 3732 ispitanika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili placeba u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

Sekundarna analiza djelotvornosti provedena je kod 3181 ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2139) ili placeba (n = 1042) i imali negativan početni status virusa SARS-CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo, nisu postojale značajne razlike u demografskim karakteristikama ili već postojećim zdravstvenim stanjima.

Bolest COVID-19 definirana je kao simptomatska bolest COVID-19 uz nužan pozitivan rezultat RT-PCR testa i s najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratornim simptomom. Slučajevi počinju 14 dana nakon druge doze.

U skupini koja je primala cjepivo Spikevax (izvorni) nije bio niti jedan simptomatski slučaj COVID-19, a u placebo skupini bila su 4 simptomatska slučaja COVID-19.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupinama za ocjenu imunogenosti prema

planu ispitivanja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n = 340) u ispitivanju na adolescentima i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 296) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. Omjer vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean ratio*, GMR) titra neutralizirajućih protutijela u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina i osoba u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,08 (95 % CI: 0,94; 1,24). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,2 % (95 % CI: -1,8; 2,4). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 12 do 17 godina putem usporedbe imunskog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepjenja (dan 57) u mladim odraslim osoba (u dobi od 18 do 25 godina) iz ispitivanja odraslih. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax 50 mikrograma utvrđena je ako su imunski odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] nAb-a i stopa seroodgovora [SSR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SSR), u usporedbi s onima izmjerenim nakon završetka primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 12 do 17 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 5 mjeseci nakon završetka primarnog cijepjenja (dvije doze s 1 mjesec razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 257 docijepljenih sudionika u ovom ispitivanju i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja mladih odraslih osoba (u dobi ≥ 18 do ≤ 25 godina) koji su prethodno završili primarno cijepjenje cjepivom Spikevax koje se sastojalo od dvije doze primijenjene s 1 mjesecom razmaka. Obje skupine sudionika uključene u analiziranu populaciju nisu imale serološke ili virološke dokaze infekcije SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepjenja i prije docjepljivanja.

GMR za GMC adolescenata 29 dana nakon doze docjepljivanja u usporedbi s mladim odraslima: GMR u 57. danu bio je 5,1 (95 % CI: 4,5; 5,8), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI > 0,667 (1/1,5); brojčana procjena $\geq 0,8$); razlika SRR bila je 0,7 % (95% CI: -0,8; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % razlike SRR > -10 %).

U 257 sudionika, prije docjepljivanja (docjepljivanje - dan 1) nAb GMC bio je 400,4 (95 % CI: 370,0; 433,4); 29. dan nakon docjepljivanja, GMC je bio 7172,0 (95 % CI: 6610,4; 7781,4). GMC je 29. dan nakon docjepljivanja porastao za približno 18 puta u odnosu na GMC prije docjepljivanja, pokazujući učinkovitost docjepljivanja kod adolescenata. SRR je bio 100 (95 % CI: 98,6; 100,0).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti cjepiva iz ispitivanja odraslih.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 do 11 godina

U tijeku je pedijatrijsko ispitivanje ustrojeno kao randomizirano, za promatrača zaslijepjeno, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2/3 u kojem se procjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u djece u dobi od 6 do 11 godina u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Ispitanici za koje je poznato da su preboljeli infekciju virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz ispitivanja. Ukupno je 4011 ispitanika randomizirano u omjeru 3:1 kako bi primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili fiziološku otopinu kao placebo u razmaku od 1 mjeseca.

Sekundarna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 nastali do datuma prestanka prikupljanja podataka 10. studenog 2021. provedena je u 3497 sudionika koji su primili dvije doze (0,25 ml prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2644) ili placebo (n = 853), a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između sudionika koji su primili Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

COVID-19 definiran je kao simptomatski COVID-19 za što je bio potreban pozitivan rezultat RT-PCR testa i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi su počeli 14 dana nakon primjene druge doze.

Zabilježena su tri slučaja bolesti COVID-19 (0,1 %) u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i četiri slučaja bolesti COVID-19 (0,5 %) u skupini koja je primila placebo.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina

Analiza kojom se ocjenjuju 50 %-tni neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupini djece u dobi od 6 do 11 godina (n = 319) u pedijatrijskom ispitivanju i u ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 295) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji virusom SARS-CoV-2. GMR titra neutralizirajućih protutijela u djece u dobi od 6 do 11 godina i osoba u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,1% (95 % CI: -1,9; 2,1). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 6 do 11 godina putem usporedbe imunosnog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepljenja (dan 57) u mladih odraslih (u dobi od 18 do 25 godina) u tom ispitivanju, gdje je utvrđena djelotvornost od 93 %. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax u dozi od 25 mikrograma utvrđena je ako su imunosni odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] neutralizirajućih protutijela [nAb] i stopa seroodgovora [SRR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SRR), u usporedbi s onima mjerenim nakon završetka primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax u dozi od 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 6 do 11 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja (dvije doze s 1 mjesecom razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 95 docijepljenih sudionika u dobi od 6 do 11 godina i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja u mladih odraslih koji su primili dvije doze cjepiva Spikevax u razmaku od mjesec dana. Obje skupine sudionika uključene u analitičku populaciju nisu imale serološki ili virološki dokaz infekcije virusom SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepljenja i prije docjepljivanja.

U 95 sudionika 29 dan nakon docjepljivanja GMC je bio 5847,5 (95 % CI: 4999,6; 6839,1). SRR je bio 100 (95 % CI: 95,9; 100,0). Ispitivale su se razine serumskog nAb u djece u dobi od 6 do 11 godina u podskupini za ocjenu imunogenosti po planu ispitivanja uz negativan status SARS-CoV-2 prije docjepljivanja i u usporedbi s mladim odraslim osobama (18 do 25 godina). GMR za GMC 29. dana nakon docjepljivanja, u usporedbi s GMC-om mladih odraslih osoba nakon 57. dana bio 4,2 (95 % CI: 3,5; 5,0), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI > 0,667); SRR razlika bila je 0,7 % (95 % CI: -3,5; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica od 95 % razlike SRR > -10 %).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti docjepljivanja. Brz anamnestički odgovor evidentan unutar 4 tjedna od docjepljivanja dokaz je snažnog početnog odgovora koji je proizvelo primarno cijepljenje cjepivom Spikevax.

Neutralizirajuća protutijela protiv varijante B.1.617.2 (delta) u djece u dobi od 6 do 11 godina

Uzorci seruma podskupine za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 134) u pedijatrijskom ispitivanju koje je u tijeku dobiveni su na početku ispitivanja i 57. dana te su ispitani testom PsVNA temeljenom na varijanti B.1.617.2 (delta).

U djece u dobi od 6 do 11 godina, GMFR od početka do 57. dana bio je 81,77 (95 % CI: 70,38; 95,00) za varijantu delta (mjereno pomoću PsVNA). Nadalje, definicija seroodgovora bila je zadovoljena u 99,3 % djece.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je ispitivanje faze 2/3 u kojem se ocjenjuje sigurnost, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u zdrave djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina. Ispitivanje je obuhvatilo djecu u tri dobne skupine: u dobi od 6 do 11 godina; u dobi od 2 do 5 godina; i u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Deskriptivna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi COVID-19 zabilježeni do datuma prestanka prikupljanja podataka 21. veljače 2022. provedena je na 5476 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili dvije doze (prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (n=4105) ili placebo (n=1371) a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 (u skupini za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja). Između sudionika koji su primili Spikevax i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

Medijan trajanja praćenja djelotvornosti nakon 2. doze bio je 71 dan za sudionike u dobi od 2 do 5 godina i 68 dana za sudionike u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Djelotvornost cjepiva u ovom ispitivanju bila je praćena tijekom razdoblja u kojem je predominantna varijanta u cirkulaciji bila B.1.1.529 (omikron).

Djelotvornost cjepiva u 2. dijelu ispitivanja u skupini za ocjenu djelotvornosti i prema planu ispitivanja s obzirom na slučajeve COVID-19, 14 ili više dana nakon druge doze, uz uporabu "Definicije slučaja COVID-19 sukladno P301" (odnosno definiciju korištenu u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih) bila je 46,4 % (95 % CI: 19,8; 63,8) u djece u dobi od 2 do 5 godina i 31,5 % (95 % CI: -27,7; 62,0) u djece u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Imunogenost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U djece u dobi od 2 do 5 godina, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 264; 25 mikrograma) s onim u mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) prikazuje GMR od 1,014 (95 % CI: 0,881, 1,167), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Povećanje vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise* GMFR) od početka ispitivanja do 57. dana u te djece bilo je 183,3 puta (95 % CI: 164,03; 204,91). Razlika u stopama seroodgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) između djece i mladih odraslih osoba bila je -0,4 % (95 % CI: -2,7%; 1,5 %), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SRR razliku > -10 %).

U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 230; 25 mikrograma) s onom mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) pokazala je GMR od 1,280 (95 % CI: 1,115, 1,470), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Razlika u SRR stopama između dojenčadi/ male djece i mladih odraslih bila je 0,7 % (95 % CI: -1,0%, 2,5%), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SSR razliku > -10 %).

U skladu s tim, unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za ostvarenje primarnog cilja imunogenosti ispunjeni su u obje dobne skupine, omogućavajući zaključak o djelotvornosti 25 mikrograma u djece u dobi od 2 do 5 godina i dojenčadi/ male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca (tablice 6 i 7).

Tablica 6. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 6 do 23 mjeseca s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 6 do 23 mjeseca n=230	Od 18 do 25 godina n=291	Od 6 do 23 mjeseca/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon 2. doze	1780,7 (1606,4, 1973,8)	1390,8 (1269,1, 1524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI)^d	Seroodgovor % (95 % CI)^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI)^e	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni učinak. Nastale srednje LS (engl. *Least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95 % CI su povratno transformirane u originalnu skalu u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Tablica 7. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 2 do 5 godina s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 2 do 5 godina n=264	Od 18 do 25 godina n=291	Od 2 do 5 godina/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon druge doze	1410, (1273,8, 1560,8)	1390,8 (1262,5, 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI)^d	Seroodgovor % (95 % CI)^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI)^e	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni efekt. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95 % CI su povratno transformirane u originalni razmjer u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s bročanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s bročanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Imunogenost u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa, uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilio je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Imunogenost u ispitivanju procijenjena je na temelju neutralizirajućih protutijela na pseudovirus koji eksprimira antigene ancestralnog soja SARS-CoV-2 (D614G) mjerenih 1 mjesec nakon 2. doze, 3. doze, docjepne doze i do 12 mjeseci nakon zadnje doze u dijelu A te do 6 mjeseci nakon docjepne doze u dijelu B.

Tri doze cjepiva Spikevax (izvorni) izazvale su povećanje titra neutralizirajućih protutijela u usporedbi s onim prije 1. doze i nakon 2. doze. Veći udio ispitanika s presađenim solidnim organom koji su primili tri doze postigao je serološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili dvije doze. Razine neutralizirajućih protutijela opažene u ispitanika s presatkom jetre koji su primili tri doze bile su usporedive s odgovorima nakon 2. doze opaženim u imunokompetentnih odraslih ispitanika koji su na početku ispitivanja bili negativni na SARS-CoV-2. Odgovor neutralizirajućih protutijela i dalje je bio numernički niži nakon 3. doze u ispitanika s presatkom bubrega u usporedbi s ispitanicima s presatkom jetre. Razine neutralizirajućih protutijela opažene mjesec dana nakon 3. doze održale su se tijekom šest mjeseci, uz razine protutijela koje su bile 26 puta više i stopu serološkog odgovora koja je iznosila 67% u usporedbi s početnom.

Četvrta (docjepna) doza cjepiva Spikevax (izvorni) pojačala je odgovor neutralizirajućih protutijela u ispitanika s presađenim solidnim organom u usporedbi s onim nakon 3. doze bez obzira na prethodno primljena cjepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ili bilo koja kombinacija koja sadrži mRNA]; međutim, ispitanici s presađenim bubregom imali su brojčano slabije odgovore neutralizirajućih protutijela u usporedbi s ispitanicima s presađenom jetrom.

Starije osobe

Cjepivo Spikevax (izvorni) procijenjeno je u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih, uključujući 3768 ispitanika u dobi od 65 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u mlađih odraslih ispitanika (18–64 godina) bila je podjednaka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Ispitivanja opće toksičnosti provedena su na štakorima (do 4 doze koje prelaze dozu za čovjeka primijenjene intramuskularno jednom svaka 2 tjedna). Opaženi su prolazni i reverzibilni edem i eritem na mjestu primjene injekcije te prolazne i reverzibilne promjene u laboratorijskim pretragama (uključujući povećanja eozinofila, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena). Rezultati upućuju na to da je potencijal toksičnosti za ljude nizak.

Genotoksičnost/kancerogenost

Provedena su *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti sa SM-102, novom lipidnom komponentom cjepiva. Rezultati ukazuju da je potencijal genotoksičnosti za ljude vrlo nizak. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju razvojne toksičnosti, 0,2 ml formulacije cjepiva koja sadrži istu količinu mRNA (100 mikrograma) i druge sastojke koji se nalaze u jednoj dozi cjepiva Spikevax (izvorni) primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem četiri puta: 28 i 14 dana prije parenja te 1. i 13. gestacijskog dana. Odgovori protutijela na SARS-CoV-2 bili su prisutni u ženki prije parenja do kraja

ispitivanja 21. dana laktacije kao i kod fetusa i mladunčadi. U ispitivanju nije bilo štetnih učinaka povezanih s cjepivom na plodnost ženki, trudnoću, embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi ili na postnatalni razvoj. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Spikevax (izvorni) kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

SM-102 (heptadekan-9-il 8- $\{(2\text{-hidroksietil})[6\text{-okso-6-(undeciloksi)heksil}]\text{amino}\}$ oktanoat)
kolesterol
1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolklorid
acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja cjepivo smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Neotvoreno cjepivo može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Nakon prvog uvođenja igle u višedozne bočice (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju)

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 19 sati na 2 °C do 25 °C nakon prvog uvođenja igle (unutar dopuštenog razdoblja uporabe od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C i uključujući 24 sata na 8 °C do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se cjepivo ne iskoristi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Neotvorena jednodozna bočica (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena jednodozna bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja jednodozna bočica cjepiva smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene jednodozne bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena jednodozna bočica cjepiva, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Jednodozne bočice cjepiva mogu se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena napunjena štrcaljka može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 30 dana. (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene napunjene štrcaljke kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se napunjena štrcaljka, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Napunjena štrcaljka može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja višedozne bočice nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih višedoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih jednodoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih jednodoznih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, jednodozne bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih napunjenih štrcaljki u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih napunjenih štrcaljki s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, napunjene štrcaljke se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Višedozna bočica s 2,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijски prsten).

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Jednodozna bočica s 0,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1) zatvorena čepom (klorobutilna guma), s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijски prsten).

Veličina pakiranja: 10 jednodoznih bočica. Jedna bočica sadrži 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,5 ml disperzije dolazi u napunjenoj štrcaljki (cikloolefinski polimer) s čepom klipa (obložena bromobutilna guma) i kapičicom vrha štrcaljke (bromobutilna guma, bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba pripremiti i primijeniti obučeni zdravstveni radnik primjenom aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost disperzije.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

U svakoj višedoznoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje 5 doza od 0,5 ml ili najviše 10 doza od 0,25 ml, ovisno o dobi osobe.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 8). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 8. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene


Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25°C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2°C do 8°C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2°C do 8°C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2°C do 25°C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.

Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 10 bočica može se odmrzavati u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 9).

Tablica 9. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Jednodozna bočica	2 °C do 8 °C	45 minuta	15 °C do 25 °C	15 minuta
Kutija	2 °C do 8 °C	1 sat 45 minuta	15 °C do 25 °C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2 do 8 °C, ostavite svaku bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) približno 15 minuta prije davanja.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Višedozne bočice

Primjena


Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrtite bočicu. Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**

Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

- potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**
- provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozire čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka je za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Prije uporabe odmrznite svaku napunjenu štrcaljku prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 10).

Tablica 10. Upute za odmrzavanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 napunjenih štrcaljki i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku ostavite na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Nemojte je tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Koristite sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
 Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju
 Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
 cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Spikevax XBB.1.5

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav po dozi
Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	5 doza od 0,5 ml ili 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida). Jedna doza (0,25 ml) sadrži 25 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju	Jednodozna bočica 0,5 ml (plava <i>flip-off</i> kapica)	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).

Andusomeran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju
Bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Spikevax XBB.1.5 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablica 2. Doziranje cjepiva Spikevax XBB.1.5

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena i bez infekcije virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Dvije doze, svaka od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Primijenite drugu dozu 28 dana nakon prve doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ako je dijete već primilo jednu dozu nekog cjepiva Spikevax, potrebno je primijeniti jednu dozu cjepiva Spikevax XBB.1.5 kako bi se dovršilo cijepljenje s dvije doze.
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena ili s infekcijom virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Cjepivo Spikevax XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.
Djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepjene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	Jedna dodatna doza može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.
Osobe u dobi od 65 godina i starije	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Tablica 3. Doziranje cjepiva Spikevax XBB.1.5 u imunokompromitiranih osoba

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena	Dvije doze od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Treću dozu može se dati teško imunokompromitiranim osobama najmanje 28 dana nakon druge doze.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Dodatnu dozu(e) prikladnu za dob može se sukladno procjeni liječnika primijeniti teško imunokompromitiranim osobama najmanje 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19, pri čemu treba uzeti u obzir kliničko stanje te osobe.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Spikevax XBB.1.5 u djece mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

U osoba koje su primile Spikevax (izvorni) zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeće doze cjepiva Spikevax XBB.1.5 ne smiju se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju na prethodnu dozu cjepiva Spikevax (izvorni).

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa.

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze (vidjeti dio 4.8).

Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

U vezi s cijepljenjem mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom kao psihogeni odgovor na injekciju iglom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istovremeno prisutna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba s akutnom teškom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i u slučaju drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo je potrebno oprezno primjenjivati u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije (poput hemofilije) jer može doći do krvarenja ili stvaranja modrica nakon intramuskularne primjene u tih osoba.

Izbijanje sindroma kapilarnog curenja u osoba koje ga već imaju u anamnezi (*flare-up*)

Zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) tijekom prvih nekoliko dana nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) u osoba koje imaju anamnezu CLS-a. Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma CLS-a kako bi ga mogli odmah prepoznati i liječiti. U osoba koje u anamnezi imaju CLS, cijepljenje treba planirati u suradnji s odgovarajućim medicinskim stručnjacima.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i s drugim cjepivima, cijepljenje cjepivom Spikevax XBB.1.5 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Spikevax XBB.1.5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom andusomerana tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepjenih cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kako su razlike između cjepiva ograničene na sekvencu proteina šiljka i nema klinički značajnih razlika u reaktogenosti, andusomeran se može koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Trenutno nema dostupnih podataka povezanih s primjenom andusomerana tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepjenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Andusomeran se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Andusomeran ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Sigurnost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjena je u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku, a koje se provodi u Sjedinjenim Državama te uključuje 30 351 sudionika u dobi od 18 i više godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 15 185) ili placebo (n = 15 166) (NCT04470427). U vrijeme cijepjenja, srednja vrijednost dobi populacije iznosila je 52 godine (raspon 18-95); 22 831 (75,2 %) sudionik bio je u dobi od 18 do 64 godina, a 7520 (24,8 %) sudionika bilo je u dobi od 65 i više godina.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene injekcije (92 %), umor (70 %), glavobolja (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgiya (46,4 %), zimica (45,4 %), mučnina/povraćanje (23 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (19,8 %), vrućica (15,5 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (14,7 %) i crvenilo (10 %). Nuspojave su obično bile blage ili umjerene po intenzitetu i povukle su se nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto niža učestalost događaja reaktogenosti povezana je sa starijom dobi.

Sveukupno, opažena je veća incidencija nekih nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija aksilarnog oticanja/osjetljivosti, umora, glavobolje, mialgije, artralgiye, zimice, mučnine/povraćanja i vrućice bila je veća u odraslih u dobi od 18 do < 65 godina u usporedbi s onima u dobi od 65 i više godina. Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata prikupljeni su u randomiziranom, placebo kontroliranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se sastoji od više dijelova, a koje je još u tijeku i provodi se u Sjedinjenim Državama. Prvi dio ispitivanja uključivao je 3726 sudionika u dobi od 12 do 17 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2486) ili placebo (n = 1240) (NCT04649151). Demografske karakteristike bile su slične među sudionicima koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onima koji su primili placebo.

Najčešće prijavljene nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (97 %), glavobolja (78 %), umor (75 %), mialgija (54 %), zimica (49 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (35 %), artralgiya (35 %), mučnina/povraćanje (29 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (28 %), eritem na mjestu primjene injekcije (26 %) i vrućica (14 %).

Ovo je ispitivanje prešlo u otvoreno ispitivanje faze 2/3 u kojem je 1346 sudionika u dobi od 12 do 17 godina docijepljeno dozom cjepiva Spikevax najmanje 5 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Nisu otkrivene dodatne nuspojave u otvorenom dijelu ispitivanja.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Podaci o sigurnosti primjene cjepiva Spikevax (izvorni) u djece prikupljeni su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom kliničkom ispitivanju faze 2/3 koje se provodi u dva dijela u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Dio 1 otvorena je faza ispitivanja sigurnosti primjene, odabira doze i imunogenosti u koju je uključeno 380 ispitanika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje 1 dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni). Dio 2 placebo je kontrolirana faza ispitivanja sigurnosti u koju je uključeno 4016 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu (0,25 ml) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 3012) ili placebo (n = 1004). Nijedan ispitanik iz Dijela 1 nije sudjelovao u Dijelu 2. Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 11 godina nakon primarnog cijepjenja (u Dijelu 2) bile su bol na mjestu primjene injekcije (98,4 %), umor (73,1 %), glavobolja (62,1 %), mialgija (35,3 %), zimica (34,6 %), mučnina/povraćanje (29,3 %), aksilarno oticanje/osjetljivost (27,0 %), vrućica (25,7 %), eritem na mjestu primjene injekcije (24,0 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (22,3 %) i artralgiya (21,3 %).

Protokol ispitivanja izmijenjen je kako bi uključio otvorenu fazu docijepljivanja koja je obuhvatila 1294 sudionika u dobi od 6 do 11 godina koji su docijepljeni cjepivom Spikevax najmanje 6 mjeseci

nakon druge doze primarnog cijepljenja. U otvorenom dijelu ispitivanja nisu otkrivene dodatne nuspojave.

Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je rando izirano, placebo kontrolirano, za promatrača zaslijepljeno ispitivanje faze 2/3, kojim se ispituje sigurnost primjene, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni), koje se provodi u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Ovo ispitivanje uključuje 10 390 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (n=7798) ili placebo (n=2592).

Ispitivanje obuhvaća djecu u tri dobne skupine: od 6 do 11 godina; od 2 do 5 godina i od 6 mjeseci do 23 mjeseca. Ovo pedijatrijsko ispitivanje uključuje 6388 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Spikevax (izvorni) (n=4791) ili placebo (n=1597). Ispitanici koji su primili cjepivo Spikevax i oni koji su primili placebo bili su sličnih demografskih karakteristika.

U ovom kliničkom ispitivanju, nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca nakon primarnog cijepljenja bile su razdražljivost/plač (81,5 %), bol na mjestu primjene injekcije (56,2 %), pospanost (51,1 %), gubitak teka (45,7 %), vrućica (21,8 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (18,4 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %) i aksilarno oticanje/ osjetljivost (12,2 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 24 do 36 mjeseci nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (76,8 %), razdražljivost/plač (71,0 %), pospanost (49,7 %), gubitak teka (42,4 %), vrućica (26,1 %), eritem na mjestu primjene injekcije (17,9 %), oticanje na mjestu primjene injekcije (15,7 %) i aksilarno oticanje/osjetljivost (11,5 %).

Nuspojave u sudionika u dobi od 37 mjeseci do 5 godina nakon primarnog cijepljenja bile su bol na mjestu primjene injekcije (83,8 %), umor (61,9 %), glavobolja (22,9 %), mialgija (22,1 %), vrućica (20,9 %), zimica (16,8 %), mučnina/ povraćanje (15,2 %), aksilarno oticanje/ osjetljivost (14,3 %), artralgija (12,8 %), eritem na mjestu primjene injekcije (9,5 %) i oticanje na mjestu primjene injekcije (8,2 %).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim u nekoliko placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja:

- 30 351 odrasla osoba u dobi ≥ 18 godina
- 3726 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina
- 4002 djece u dobi od 6 do 11 godina
- 6388 djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina
- i iskustvu nakon stavljanja cjepiva na tržište.

Zabilježene nuspojave navedene su sukladno sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti (tablica 4).

Tablica 4. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) i iskustva nakon stavljanja cjepiva na tržište u djece i osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek†
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost/plač†
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja pospanost†
	manje često	omaglica
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca‡hipoestezija parestezija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis perikarditis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina/povraćanje
	često	dijareja
	manje često	bol u abdomenu§
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	urtikarija¶
	nepoznato	multiformni eritem mehanička urtikarija kronična urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mialgija artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije umor zimica vrućica oticanje na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije
	često	urtikarija na mjestu primjene injekcije osip na mjestu primjene injekcije odgođena reakcija na mjestu primjene injekcije♦
	manje često	pruritus na mjestu primjene injekcije
	rijetko	oticanje lica♥
	nepoznato	izraženo oticanje uda u koji je primljeno cjepivo

*Limfadenopatija je zabilježena kao aksilarna limfadenopatija na istoj strani gdje je primijenjena injekcija. U nekim su slučajevima zahvaćeni i drugi limfni čvorovi (npr. cervikalni, supraklavikularni).

†Zabilježeno u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 6 mjeseci do 5 godina).

‡ Tijekom razdoblja sigurnosnog praćenja akutnu perifernu paralizu ličnog živca (ili kljenut) prijavila su tri sudionika u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i jedan sudionik u skupini koja je primila placebo. Do pojave je u skupini sudionika koji su primili cjepivo došlo 22 dana, 28 dana i 32 dana nakon 2. doze.

§ Bol u abdomenu opažena je u pedijatrijske populacije (u dobi od 6 do 11 godina): 0,2 % u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i 0 % u skupini koja je primila placebo.

Urtikarija je primijećena kao akutna pojava (unutar nekoliko dana nakon cijepljenja) ili odgođena pojava (do približno dva tjedna nakon cijepljenja)

Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

◆ Medijan razdoblja do pojave bio je 9 dana nakon prve injekcije i 11 dana nakon druge injekcije. Medijan trajanja bio je 4 dana nakon prve injekcije i 4 dana nakon druge injekcije.

♥ Zabilježena su dva ozbiljna štetna događaja oticanja lica u primatelja cjepiva koji su ranije primili injekcije dermalnih filera. Početak oticanja prijavljen je 1. odnosno 3. dana nakon dana cijepljenja.

Reaktogenost i sigurnosni profil u 343 ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni), a koji su bili seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bili su usporedivi onima u ispitanika seronegativnih na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Odrasli (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju 198 ispitanika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepljenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 167 od tih sudionika docijepljeno je jednom dozom (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon što su primarno cijepljeni drugom dozom. Profil nuspojava doze docjepljivanja iz poticanih prijava (0,25 ml, 50 mikrograma) bio je sličan onome nakon druge doze kod primarnog cijepljenja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 imao je profil reaktogenosti sličan onome Spikevax (izvorni) doze za docjepljivanje koja je primijenjena kao druga doza docjepljivanja. Učestalost nuspojava nakon imunizacije cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bila je slična ili niža u odnosu na onu nakon prve doze docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) i u odnosu na drugu dozu primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) (100 mikrograma). Sigurnosni profil cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (medijan razdoblja praćenja od 113 dana) bio je sličan sigurnosnom profilu cjepiva Spikevax (izvorni) (medijan razdoblja praćenja od 127 dana).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost dvovalentne doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 511 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozu za docjepljivanje (50 mikrograma), a 376 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje (50 mikrograma).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 imao je profil reaktogenosti sličan onome docjepne doze cjepiva Spikevax (izvorni), primijenjenih kao druga docjepna doza.

Spikevax XBB.1.5 (doza za docjepljivanje)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepiva Spikevax XBB.1.5 ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u odraslih (mRNA-1273-P205, Dio J). U ovom ispitivanju, 50 sudionika primilo je dozu za docjepljivanje cjepiva Spikevax XBB.1.5 (50 mikrograma), a 51 sudionik primio je dozu za docjepljivanje ispitivanog dvovalentnog cjepiva Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 mikrograma).

Profil reaktogenosti cjepiva Spikevax XBB.1.5 bio je sličan onome cjepiva Spikevax (izvorni) i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Medijan razdoblja praćenja obje cijepne skupine u ovoj interim analizi iznosio je 20 dana (raspon od 20 do 22 dana, s prestankom prikupljanja podataka 16. svibnja 2023.).

Spikevax (izvorni) u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa, uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilo je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze (četvrta doza kod mRNA cjepiva i treća doza kod cjepiva koje nije mRNA cjepivo).

Reaktogenost je bila sukladna poznatom profilu cjepiva Spikevax (izvorni). Nije bilo neočekivanih nalaza u pogledu sigurnosti primjene.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Spikevax (izvorni) najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Spikevax (izvorni). U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 1,316 (95 % CI: 1,299; 1,333) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 1,88 (95 % CI: 0,956; 2,804) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Elasomeran i elasomeran/imelasomeran sadrže mRNA inkapsuliranu u lipidne nanočestice. mRNA kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 pune duljine modificiran s 2 supstitucije prolina unutar ponavljajuće heptadne domene 1 (S-2P) radi stabiliziranja proteina šiljka u prefuzijsku konformaciju. Nakon intramuskularne injekcije stanice na mjestu primjene injekcije i drenažni limfni čvorovi preuzimaju lipidne nanočestice, učinkovito isporučujući mRNA slijed u stanice radi translacije u protein virusa. Isporučena mRNA ne ulazi u staničnu jezgru niti stupa u interakciju s genomom, nije replicirajuća te se prolazno eksprimira uglavnom dendritičkim stanicama i makrofagima subkapsularnih sinusa. Tada imunostne stanice prepoznaju ekspimirani protein šiljka virusa SARS-CoV-2 vezan za membranu kao strani antigen. To izaziva odgovore i T-stanica i B-stanica za stvaranje neutralizirajućih protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19. mRNA

modificiranih nukleozida u elasomeranu/davesomeranu i andusomeranu inkapsulirana je u lipidne čestice, što omogućava isporuku mRNA modificiranih nukleozida u stanice domaćina kako bi se omogućila ekspresija S antigena SARS-CoV-2. Cjepivo potiče imunski odgovor na S antigen, i time štiti od COVID-19.

Klinička djelotvornost

Imunogenost u odraslih – nakon doze cjepiva Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 mikrograma) naspram doze ispitivanog dvovalentnog cjepiva XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)
Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma i dvovalentnog cjepiva koje sadrži jednake količine mRNA za protein šiljka virusa Omicron XBB.1.5 i Omicron BA.4-5 (25 mikrograma XBB.1.5/25 mikrograma BA.4-5) ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 u odraslih. U tom ispitivanju, 50 sudionika primilo je cjepivo Spikevax XBB.1.5, a 51 sudionik primio je ispitivano dvovalentno cjepivo XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273- P205, Dio J). Te su dvije skupine bile randomizirane u omjeru 1 : 1.

Cjepiva su primijenjena kao peta doza odraslima koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s dvije doze bilo kojim mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19, bili docijepljeni bilo kojim mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 te opet docijepljeni bilo kojim mRNA dvovalentnim cjepivom Original/Omicron BA.4-5.

Petnaestog dana, cjepivo Spikevax XBB.1.5 i dvovalentno cjepivo XBB.1.5/BA.4-5 izazvala su jak odgovor neutralizirajućih protutijela protiv varijanti XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 i D614G. U skupini za određivanje imunogenosti prema planu ispitivanja koja uključuje sve sudionike, i one koji su već imali infekciju virusom SARS-CoV-2 i one koji nisu (N=49 i N=50 za Spikevax XBB.1.5 odnosno dvovalentno cjepivo XBB.1.5/BA.4-5), GMFR 15. dana (95% CI) za Spikevax XBB.1.5 i dvovalentno cjepivo XBB.1.5/BA.4-5 iznosio je 16,7 (12,8; 21,7) odnosno 11,6 (8,7; 15,4) protiv varijante XBB.1.5 i 6,3 (4,8; 8,2) odnosno 5,3 (3,9; 7,1) protiv varijante BA.4-5.

Za varijante koje nisu sadržane u cjepivu, GMFR 15. dana (95% CI) za Spikevax XBB.1.5 i dvovalentno cjepivo XBB.1.5/BA.4-5 iznosio je 11,4 (8,5; 15,4) odnosno 9,3 (7,0; 12,3) protiv XBB.1.16, 5,8 (4,7; 7,3) odnosno 6,1 (4,6; 7,9) protiv BQ.1.1 i 2,8 (2,2; 3,5) odnosno 2,3 (1,9; 2,8) protiv D614G.

Imunogenost u sudionika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docijepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)
Sigurnost, reaktogenost i imunogenost Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doze za docijepljivanje ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku, u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 511 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozu za docijepljivanje od 50 mikrograma, a 376 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docijepljivanje od 50 mikrograma.

Dio H ispitivanja P205 ocjenjivao je sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kada se ono primjenjuje kao druga doza docijepljivanja u odraslih koji su ranije primili dvije doze cjepiva Spikevax (izvorni) (100 mikrograma) u sklopu primarnog cijepljenja i prvu dozu docijepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma). U dijelu F ispitivanja P205, sudionici u ispitivanju primili su cjepivo Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) kao drugu dozu docijepljivanja te skupina iz dijela F služi kao usporedna, neistovremena skupina za usporedbu unutar ispitivanja sa skupinom cijepljenom cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. U ovom je ispitivanju analiza primarne imunogenosti temeljena na skupini za ocjenu primarne imunogenosti, koja uključuje sudionike bez dokaza infekcije virusom SARS-COV-2 na početku (prije docijepljivanja). U primarnoj analizi, opažena srednja geometrijska vrijednost titra (GMT) (95 % CI) prije docijepljivanja iznosila je 87,9 (72,2; 107,1) i povećala se na 2324,6 (1921,2; 2812,7) 28 dana nakon docijepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Na 29. dan GMR za docijepljivanje cjepivom Spikevax Original/Omicron BA.4-5 u dozi od 50 mikrograma naspram docijepljivanju cjepivom Spikevax (izvorni) u dozi od 50 mikrograma bio je 6,29 (5,27; 7,51), ispunjavajući unaprijed određeni kriterij superiornosti (donja granica CI > 1).

Procijenjeni GMT-i neutralizirajućih protutijela (95 % CI) protiv varijante Omicron BA.4/BA.5, prilagođeni za titar prije docjepljivanja i dobnu skupinu bili su 2747,3 (2399,2; 3145,9) i 436,7 (389,1; 490,0) 28 dana nakon docjepljivanjima cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, odnosno cjepivom Spikevax (izvorni), a GMR (95 % CI) je iznosio 6,29 (5,27; 7,51), što je ispunilo unaprijed određeni kriterij neinferiornosti (donja granica CI > 0,667).

Imunogenost u odraslih - nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrograma/25 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost doze za docjepljivanje cjepivom Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 cjepiva ocijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 2/3 koje je u tijeku u ispitivanja dobi od 18 godina i starijih (mRNA-1273-P205). U ovom ispitivanju, 437 sudionika primilo je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dozu docjepljivanja od 50 mikrograma, a 377 sudionika primilo je Spikevax (izvorni) dozu za docjepljivanje od 50 mikrograma.

Ispitivanje P205, Dio G, ocijenilo je sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kad se ono primjenjuje kao druga doza docjepljivanja odraslima koji su ranije primili dvije doze cjepiva Spikevax (izvorni) (100 mikrograma) kao primarno cijepljenje i dozu za docjepljivanje cjepivom Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) najmanje tri mjeseca prije uključivanja u ispitivanje. U ispitivanju P205, Dio F, sudionici u ispitivanju primili su Spikevax (izvorni) (50 mikrograma) kao drugu dozu docjepljivanja, a skupina iz Dijela G služi kao usporedna, neistovremena skupina unutar ispitivanja za skupinu koja je primila Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

U ovom je ispitivanju analiza primarne imunogenosti temeljena na skupini za ocjenu primarne imunogenosti, koja uključuje sudionike bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 na početku (prije docjepljivanja). U primarnoj analizi, procijenjena originalna vrijednost geometrijske sredine titra (GMT) neutralizirajućih protutijela za SARS-CoV-2 i odgovarajući 95 % CI bili su 6422,3 (5990,1; 6885,7) i 5286,6 (4887,1; 5718,9) 28 dana nakon docjepljivanja cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 odnosno Spikevax (izvorni). Ovi GMT-ijevi predstavljaju omjer između odgovora na cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i cjepivo Spikevax (izvorni) u odnosu na izvorni soj SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5 % CI) bio je 1,22 (1,08; 1,37), ispunjavajući unaprijed određen kriterij neinferiornosti (donja granica od 97,5 % CI \geq 0,67).

Procijenjeni GMT neutralizirajućih protutijela u 29. danu za omikron, BA.1 bio je 2479,9 (2264,5; 2715,8) i 1421,2 (1283,0; 1574,4) u skupinama docjepljivanim cjepivima Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i Spikevax (izvorni), a GMR (97,5 % CI) bio je 1,75 (1,49; 2,04), što je ispunilo unaprijed određeni kriterij superiornosti (donja granica CI > 1).

Tromjesečna perzistencija protutijela nakon primanja cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 za docjepljivanje protiv bolesti COVID-19

Sudionici u Ispitivanju P205 Dio G postupno su uključivani u primanje 50 mikrograma cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 376) ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437), kao druge doze docjepljivanja. U sudionika kod kojih prije docjepljivanja nije došlo do infekcije SARS-CoV-2, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izazvao je titre neutralizirajućih protutijela protiv varijante Omicron-BA.1 (uočeni GMT) koji su nakon tri mjeseca bili značajno viši (964,4 [834,4; 1114,7]) od onih kod cjepiva Spikevax (izvorni) (624,2 [533,1; 730,9]), a slični za docjepljivanje protiv izvornog soja SARS-CoV-2.

Klinička djelotvornost u odraslih

Ispitivanje u odraslih bilo je randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III zaslijepljeno za promatrača (NCT04470427) koje je isključilo osobe koje su bile imunokompromitirane ili su primile imunosupresive unutar 6 mjeseci, kao i sudionice koje su bile trudne, ili osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2. Sudionici sa stabilnim HIV-om nisu bili isključeni. Cjepiva protiv gripe mogla su se primijeniti 14 dana prije ili 14 dana nakon bilo koje doze cjepiva Spikevax (izvorni). Sudionici su također morali paziti da im od primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne interval od najmanje 3 mjeseca prije ispitivanja kako bi primili ili placebo ili cjepivo Spikevax (izvorni).

Ukupno je 30 351 ispitanik praćen tijekom medijana od 92 dana (raspon: 1-122) za razvoj bolesti COVID-19.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (koja se naziva skupina prema planu ispitivanja ili PPS [engl. *Per Protocol Set*]), uključivala je 28 207 ispitanika koji su primili ili cjepivo Spikevax (izvorni) (n = 14 134) ili placebo (n = 14 073) i koji su imali negativni početni status virusa SARS-CoV-2. PPS ispitivana populacija uključivala je 47,4 % žena, 52,6 % muškaraca, 79,5 % bijelaca, 9,7 % Afroamerikanaca, 4,6 % Azijaca i 6,2 % drugih. 19,7 % sudionika identificirano je kao Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci. Medijan dobi ispitanika iznosio je 53 godine (raspon 18-94). Vremenski okvir doziranja od -7 do +14 dana za primjenu druge doze (zakazane 29. dana) bio je dopušten za uključivanje u PPS. 98 % primatelja cjepiva primilo je drugu dozu 25 do 35 dana nakon 1. doze (što odgovara razdoblju od 28 dana s odstupanjem od -3 do +7 dana)

Slučajevi COVID-19 potvrđeni su polimeraznom lančanom reakcijom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i od strane Povjerenstva za kliničku prosudbu. Djelotvornost cjepiva, ukupna i prema ključnim dobnim skupinama, prikazana je u tablici 5.

Tablica 5. Analiza djelotvornosti cjepiva: potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19[#] bez obzira na težinu s početkom 14 dana nakon 2. doze – PPS

Dobna skupina (godine)	Spikevax (izvorni)			Placebo			% djelotvornosti cjepiva (95 % CI)*
	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	Ispitanici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n	Stopa incidencije bolesti COVID-19 na 1000 osoba-godina	
Sveukupno (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 do < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 do <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NP, 100)

[#]COVID-19: simptomatski slučajevi bolesti COVID-19 za koje je potreban pozitivan RT-PCR rezultat i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi s početkom 14 dana nakon 2. doze.

*Djelotvornost cjepiva i 95 % interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) iz stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

**IP nije prilagođen za multiplicitet. Statističke analize prilagođene za multiplicitet izvedene su u privremenoj analizi koja se temelji na manje slučajeva COVID-19, koji ovdje nisu prijavljeni.

Među svim ispitanicima u PPS-u, nije zabilježen nijedan slučaj teškog oblika bolesti COVID-19 u skupini koja je primila cjepivo u usporedbi s 30 od ukupno 185 (16 %) slučajeva prijavljenih u skupini koja je primila placebo. Od 30 sudionika s teškom bolešću, 9 je bilo hospitalizirano, od kojih je 2 primljeno u jedinicu intenzivne skrbi. Većina od preostalih teških slučajeva ispunila je samo kriterij zasićenosti kisikom (SpO2) za tešku bolest (≤ 93 % na sobnom zraku).

Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u sprječavanju bolesti COVID-19, bez obzira na prethodnu infekciju virusom SARS-CoV-2 (utvrđeno serološkim pretragama na početku ispitivanja i testiranjem uzorka nazofaringealnog brisa) od 14 dana nakon 2. doze bila je 93.6 % (95 % CI: 88,6; 96,5).

Pored toga, analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među spolovima, etničkim skupinama i sudionicima s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teške bolesti COVID-19.

Imunogenost u odraslih – nakon docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma)

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ocijenjene su u randomiziranom, slijepom za promatrača, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku, za potvrdu doze kod sudionika u dobi od 18 godina i starijih (NCT04405076). U ovom ispitivanju, 198 sudionika primilo je dvije doze (0,5 ml, 100 mikrograma u razmaku od 1 mjeseca) za primarno cijepjenje cjepivom Spikevax (izvorni). U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, 149 od tih sudionika (skupina cijepljena prema planu ispitivanja) primilo je jednu dozu docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze primarnog cijepjenja. Pokazalo se da jedna doza docjepljivanja (0,25 ml, 50 mikrograma) rezultira povećanjem vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise*, GMFR) neutralizirajućih protutijela prije docjepljivanja i 28 dana nakon docjepljivanja od 12,99 puta (95 % CI: 11,04; 15,29). GMFR neutralizirajućih protutijela bio je 1,53 (95 % CI: 1,32; 1,77) kod usporedbe njihove vrijednosti 28 dana nakon druge doze (primarno cijepjenje) i 28 dana nakon docjepljivanja.

Imunogenost doze docjepljivanja nakon primarnog cijepjenja nekim drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 u odraslih

Sigurnost i imunogenost heterolognog docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) ispitane su u ispitivanju koje je pokrenuo ispitivač u 154 sudionika. Najmanji vremenski razmak između primarnog cijepjenja vektorskim ili RNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni) iznosio je 12 tjedana (raspon: od 12 tjedana do 20,9 tjedana). U ovom se ispitivanju za docjepljivanje upotrijebila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa procijenjen je 1 dan prije i 15. i 29. dan poslije docjepljivanja. Odgovor na docjepljivanje dokazan je bez obzira na primarno cijepjenje.

Dostupni su samo podaci o kratkotrajnoj imunogenosti: dugotrajna zaštita i imunosna memorija trenutno nisu poznate.

Sigurnost i imunogenost treće doze (za docjepljivanje) sedam cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Ujedinjenom Kraljevstvu

U multicentričnom, randomiziranom ispitivanju faze 2 COV-BOOST koje je pokrenuo ispitivač ispitano je docjepljivanje trećom dozom protiv bolesti COVID-19 s podskupinom za ispitivanje detaljne imunologije. Ispitanici su bili odrasle osobe u dobi od 30 godina ili starije, dobrog fizičkog zdravlja (bili su dopušteni blagi do umjereni dobro kontrolirani komorbiditeti), koje su primile dvije doze cjepiva proizvođača Pfizer–BioNTech ili Oxford–AstraZeneca (prva doza u prosincu 2020., siječnju 2021. ili veljači 2021.) i u kojih je od druge doze do uključivanja u ispitivanje proteklo najmanje 84 dana. Spikevax (izvorni) je pojačao odgovor protutijela i neutralizirajući odgovor i dobro se podnosio neovisno o cjepivu korištenom za primarno cijepjenje. U ovom se ispitivanju za docjepljivanje primijenila doza od 100 mikrograma. Titar neutralizirajućih protutijela mjereno testom neutralizacije pseudovirusa bio je procijenjen 28. dana nakon docjepljivanja.

Klinička djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina

Ispitivanje u adolescenata je randomizirano, placebom kontrolirano, za promatrača zaslijepjeno, kliničko ispitivanje faze 2/3 koje je u tijeku (NCT04649151), a kojim se ocjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina. Osobe za koje je poznato da su bile zaražene virusom SARS-CoV-2 bile su isključene iz ispitivanja. Ukupno je 3732 ispitanika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili placeba u obliku fiziološke otopine u razmaku od mjesec dana.

Sekundarna analiza djelotvornosti provedena je kod 3181 ispitanika koji su primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2139) ili placeba (n = 1042) i imali negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između ispitanika koji su primili cjepivo Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo, nisu postojale značajne razlike u demografskim karakteristikama ili već postojećim zdravstvenim stanjima.

Bolest COVID-19 definirana je kao simptomatska bolest COVID-19 uz nužan pozitivan rezultat RT-PCR testa i s najmanje 2 systemska simptoma ili 1 respiratornim simptomom. Slučajevi počinju 14 dana nakon druge doze.

U skupini koja je primala cjepivo Spikevax (izvorni) nije bio niti jedan simptomatski slučaj COVID-19, a u placebo skupini bila su 4 simptomatska slučaja COVID-19.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax

Analiza neinferiornosti kojom se ocjenjuju 50 % neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupinama za ocjenu imunogenosti prema planu ispitivanja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n = 340) u ispitivanju na adolescentima i kod ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 296) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom. Omjer vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean ratio*, GMR) titra neutralizirajućih protutijela u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina i osoba u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,08 (95 % CI: 0,94; 1,24). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,2 % (95 % CI: -1,8; 2,4). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 12 do 17 godina putem usporedbe imunogenog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepjenja (dan 57) u mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) iz ispitivanja odraslih. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax 50 mikrograma utvrđena je ako su imunogeni odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] nAb-a i stopa seroodgovora [SSR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SSR), u usporedbi s onima izmjenjenim nakon završetka primarnog cijepjenja cjepivom Spikevax 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 12 do 17 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 5 mjeseci nakon završetka primarnog cijepjenja (dvije doze s 1 mjesec razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 257 docijepljenih sudionika u ovom ispitivanju i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja mladih odraslih osoba (u dobi ≥ 18 do ≤ 25 godina) koji su prethodno završili primarno cijepjenje cjepivom Spikevax koje se sastojalo od dvije doze primijenjene s 1 mjesecom razmaka. Obje skupine sudionika uključene u analiziranu populaciju nisu imale serološke ili virološke dokaze infekcije SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepjenja i prije docjepljivanja.

GMR za GMC adolescenata 29 dana nakon doze docjepljivanja u usporedbi s mladim odraslima: GMR u 57. danu bio je 5,1 (95 % CI: 4,5; 5,8), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI > 0,667 (1/1,5); brojčana procjena $\geq 0,8$); razlika SRR bila je 0,7 % (95 % CI: -0,8; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % razlike SRR > -10 %).

U 257 sudionika, prije docjepljivanja (docjepljivanje - dan 1) nAb GMC bio je 400,4 (95 % CI: 370,0; 433,4); 29. dan nakon docjepljivanja, GMC je bio 7172,0 (95 % CI: 6610,4; 7781,4). GMC je 29. dan nakon docjepljivanja porastao za približno 18 puta u odnosu na GMC prije docjepljivanja, pokazujući učinkovitost docjepljivanja kod adolescenata. SRR je bio 100 (95 % CI: 98,6; 100,0).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti cjepiva iz ispitivanja odraslih.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 do 11 godina

U tijeku je pedijatrijsko ispitivanje ustrojeno kao randomizirano, za promatrača zaslijepjeno, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2/3 u kojem se procjenjuje sigurnost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u djece u dobi od 6 do 11 godina u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi (NCT04796896). Ispitanici za koje je poznato da su preboljeli infekciju virusom SARS-CoV-2 isključeni su iz ispitivanja. Ukupno je 4011 ispitanika randomizirano u omjeru 3:1 kako

bi primili 2 doze cjepiva Spikevax (izvorni) ili fiziološku otopinu kao placebo u razmaku od 1 mjeseca.

Sekundarna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 nastali do datuma prestanka prikupljanja podataka 10. studenog 2021. provedena je u 3497 sudionika koji su primili dvije doze (0,25 ml prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (izvorni) (n = 2644) ili placebo (n = 853), a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 u skupini prema planu ispitivanja. Između sudionika koji su primili Spikevax (izvorni) i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

COVID-19 definiran je kao simptomatski COVID-19 za što je bio potreban pozitivan rezultat RT-PCR testa i najmanje 2 sistemska simptoma ili 1 respiratorni simptom. Slučajevi su počeli 14 dana nakon primjene druge doze.

Zabilježena su tri slučaja bolesti COVID-19 (0,1 %) u skupini koja je primila Spikevax (izvorni) i četiri slučaja bolesti COVID-19 (0,5 %) u skupini koja je primila placebo.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina

Analiza kojom se ocjenjuju 50 %-tni neutralizirajući titri i stope seroodgovora na virus SARS-CoV-2 28 dana nakon druge doze provedena je u podskupini djece u dobi od 6 do 11 godina (n = 319) u pedijatrijskom ispitivanju i u ispitanika u dobi od 18 do 25 godina (n = 295) u ispitivanju na odraslima. Ispitanici na početku nisu imali imunološke ili virološke dokaze o prethodnoj infekciji virusom SARS-CoV-2. GMR titra neutralizirajućih protutijela u djece u dobi od 6 do 11 godina i osoba u dobi od 18 do 25 godina bio je 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Razlika u stopi seroodgovora bila je 0,1% (95 % CI: -1,9; 2,1). Kriteriji neinferiornosti (donja granica 95 % CI za GMR > 0,67 i donja granica 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora > -10 %) su zadovoljeni.

Imunogenost u djece u dobi od 6 do 11 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Spikevax (izvorni)

Primarni cilj imunogenosti za fazu docjepljivanja u ovom ispitivanju bio je utvrditi djelotvornost docjepljivanja u sudionika u dobi od 6 do 11 godina putem usporedbe imunogenog odgovora poslije docjepljivanja (dan 29) s onim dobivenim nakon 2 doze primarnog cijepljenja (dan 57) u mladim odraslih (u dobi od 18 do 25 godina) u tom ispitivanju, gdje je utvrđena djelotvornost od 93 %. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Spikevax u dozi od 25 mikrograma utvrđena je ako su imunogeni odgovori nakon docjepljivanja (vrijednost geometrijske sredine koncentracije [GMC] neutralizirajućih protutijela [nAb] i stopa seroodgovora [SRR]) ispunjavali unaprijed određene kriterije neinferiornosti (za GMC i SRR), u usporedbi s onima mjerenim nakon završetka primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax u dozi od 100 mikrograma u podskupini mladih odraslih osoba (u dobi od 18 do 25 godina) u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih.

U otvorenoj fazi ovog ispitivanja, sudionici u dobi od 6 do 11 godina primili su jednu dozu docjepljivanja najmanje 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja (dvije doze s 1 mjesecom razmaka). Populacija za primarnu analizu imunogenosti uključivala je 95 docijepljenih sudionika u dobi od 6 do 11 godina i nasumično odabranu podskupinu od 295 sudionika iz ispitivanja u mladim odraslih koji su primili dvije doze cjepiva Spikevax u razmaku od mjesec dana. Obje skupine sudionika uključene u analitičku populaciju nisu imale serološki ili virološki dokaz infekcije virusom SARS-CoV-2 prije prve doze primarnog cijepljenja i prije docjepljivanja.

U 95 sudionika 29 dan nakon docjepljivanja GMC je bio 5847,5 (95 % CI: 4999,6; 6839,1). SRR je bio 100 (95 % CI: 95,9; 100,0). Ispitivale su se razine serumskog nAb u djece u dobi od 6 do 11 godina u podskupini za ocjenu imunogenosti po planu ispitivanja uz negativan status SARS-CoV-2 prije docjepljivanja i u usporedbi s mladim odraslim osobama (18 do 25 godina). GMR za GMC 29. dana nakon docjepljivanja, u usporedbi s GMC-om mladih odraslih osoba nakon 57. dana bio 4,2 (95 % CI: 3,5; 5,0), što ispunjava kriterije neinferiornosti (odnosno, donja granica 95 % CI > 0,667); SRR razlika bila je 0,7 % (95 % CI: -3,5; 2,4), što ispunjava kriterije neinferiornosti (donja granica od 95 % razlike SRR >-10 %).

Ispunjeni su unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za primarni cilj imunogenosti te su omogućili inferenciju o djelotvornosti docjepljivanja. Brz anamnestički odgovor evidentan unutar 4 tjedna od docjepljivanja dokaz je snažnog početnog odgovora koji je proizvelo primarno cijepljenje cjepivom Spikevax.

Klinička djelotvornost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U tijeku je ispitivanje faze 2/3 u kojem se ocjenjuje sigurnost, podnošljivost, reaktogenost i djelotvornost cjepiva Spikevax u zdrave djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina. Ispitivanje je obuhvatilo djecu u tri dobne skupine: u dobi od 6 do 11 godina; u dobi od 2 do 5 godina; i u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Deskriptivna analiza djelotvornosti kojom se ocjenjuju potvrđeni slučajevi COVID-19 zabilježeni do datuma prestanka prikupljanja podataka 21. veljače 2022. provedena je na 5476 sudionika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su primili dvije doze (prema rasporedu 0. i 1. mjesec) cjepiva Spikevax (n=4105) ili placebo (n=1371) a imali su negativan početni status virusa SARS CoV-2 (u skupini za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja). Između sudionika koji su primili Spikevax i onih koji su primili placebo nije bilo zamjetnih razlika u demografskim karakteristikama.

Medijan trajanja praćenja djelotvornosti nakon 2. doze bio je 71 dan za sudionike u dobi od 2 do 5 godina i 68 dana za sudionike u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Djelotvornost cjepiva u ovom ispitivanju bila je praćena tijekom razdoblja u kojem je predominantna varijanta u cirkulaciji bila B.1.1.529 (omikron).

Djelotvornost cjepiva u 2. dijelu ispitivanja u skupini za ocjenu djelotvornosti i prema planu ispitivanja s obzirom na slučajeve COVID-19, 14 ili više dana nakon druge doze, uz uporabu "Definicije slučaja COVID-19 sukladno P301" (odnosno definiciju korištenu u pivotalnom ispitivanju djelotvornosti u odraslih) bila je 46,4 % (95 % CI: 19,8; 63,8) u djece u dobi od 2 do 5 godina i 31,5 % (95 % CI: -27,7; 62,0) u djece u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca.

Imunogenost u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina

U djece u dobi od 2 do 5 godina, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 264; 25 mikrograma) s onim u mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) prikazuje GMR od 1,014 (95 % CI: 0,881, 1,167), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Povećanje vrijednosti geometrijske sredine (engl. *geometric mean fold rise* GMFR) od početka ispitivanja do 57. dana u te djece bilo je 183,3 puta (95 % CI: 164,03; 204,91). Razlika u stopama seroodgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) između djece i mladih odraslih osoba bila je -0,4 % (95 % CI: -2,7%; 1,5 %), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SRR razliku > -10 %).

U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca, usporedba nAb odgovora u 57. danu u ovom 2. dijelu ispitivanja u podskupini za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja (n = 230; 25 mikrograma) s onom mladih odraslih osoba (n = 295; 100 mikrograma) pokazala je GMR od 1,280 (95 % CI: 1,115, 1,470), što zadovoljava kriterije neinferiornosti (odnosno donja granica od 95 % CI za $GMR \geq 0,67$; brojčana procjena $\geq 0,8$). Razlika u SRR stopama između dojenčadi/ male djece i mladih odraslih bila je 0,7 % (95 % CI: -1,0%, 2,5%), što isto tako zadovoljava kriterije neinferiornosti (donja granica 95 % CI za SSR razliku > -10 %).

U skladu s tim, unaprijed određeni kriteriji uspješnosti za ostvarenje primarnog cilja imunogenosti ispunjeni su u obje dobne skupine, omogućavajući zaključak o djelotvornosti 25 mikrograma u djece u dobi od 2 do 5 godina i dojenčadi/ male djece u dobi od 6 do 23 mjeseca (tablice 6 i 7).

Tablica 6. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 6 do 23 mjeseca s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 6 do 23 mjeseca n=230	Od 18 do 25 godina n=291	Od 6 do 23 mjeseca/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon 2. doze	1780,7 (1606,4, 1973,8)	1390,8 (1269,1, 1524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI)^d	Seroodgovor % (95 % CI)^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI)^e	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni učinak. Nastale srednje LS (engl. *Least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95 % CI su povratno transformirane u originalnu skalu u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Tablica 7. Sažeti prikaz omjera geometrijske sredine koncentracija i stope seroodgovora – usporedba osoba u dobi od 2 do 5 godina s osobama u dobi od 18 do 25 godina – skupina za ispitivanje imunogenosti prema planu ispitivanja

		Od 2 do 5 godina n=264	Od 18 do 25 godina n=291	Od 2 do 5 godina/ od 18 do 25 godina	
Test	Vremenska točka	GMC (95 % CI)*	GMC (95 % CI)*	GMC omjer (95 % CI) ^a	Ispunjen cilj neinferiornosti (DA/NE) ^b
Test neutralizacije SARS-CoV-2 ^c	28 dana nakon druge doze	1410, (1273,8, 1560,8)	1390,8 (1262,5, 1532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	DA
		Seroodgovor % (95 % CI) ^d	Seroodgovor % (95 % CI) ^d	Razlika u stopi seroodgovora % (95 % CI) ^e	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

GMC = vrijednost geometrijske sredine koncentracije

n = broj sudionika bez nedostajućih podataka na početku ispitivanja i u 57. danu

* Vrijednosti protutijela prijavljene kao ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification* LLOQ) zamijenjene su 0,5 x LLOQ. Vrijednosti iznad gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification* ULOQ) zamijenjene su gornjom granicom kvantifikacije ukoliko stvarne vrijednosti nisu dostupne.

^a Logaritamski transformirane vrijednosti protutijela analizirane su uz pomoć modela analize kovarijance (ANCOVA), uz grupnu varijablu (sudionici u dobi od 6 mjeseci do 5 godina i mlade odrasle osobe) kao fiksni efekt. Nastale srednje LS (engl. *least squares*) vrijednosti, razlike srednjih LS vrijednosti i 95 % CI su povratno transformirane u originalni razmjer u svrhu prezentacije.

^b Neinferiornost se proglašava ako je donja granica dvostranog 95 % CI za GMC omjer veća od 0,67, s brojčanom procjenom od >0,8 a donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopi seroodgovora veća od -10 %, s brojčanom procjenom >-5 %.

^c Završne vrijednosti geometrijske sredine koncentracije protutijela (GMC) u AU/ml određene su uz pomoć SARS-CoV-2 mikroneutralizacijskog testa.

^d Seroodgovor nastao cijepljenjem specifičan za koncentraciju SARS-CoV-2 RVP (engl. *Reporter Virus Particles*) neutralizirajućih protutijela na razini pojedinca u protokolu je definiran kao promjena s vrijednosti ispod LLOQ na vrijednost jednaku ili veću od 4 x LLOQ ili najmanje četverostruki porast ako je početna vrijednost jednaka ili veća od LLOQ. Za izračun 95 % CI seroodgovora koristila se Clopper-Pearson metoda.

^e Za izračun 95 % CI razlike u stopi seroodgovora koristile su se granice pouzdanosti po Miettinen-Nurminen (skor).

Imunogenost u primatelja presatka solidnog organa

Sigurnost, reaktogenost i imunogenost cjepiva Spikevax (izvorni) procijenjene su u otvorenom ispitivanju faze 3b provedenom u dva dijela u odraslih primatelja presatka solidnog organa, uključujući presatke bubrega i jetre (mRNA-1273-P304). Primijenjena je doza od 100 mikrograma (0,5 ml), što je bila odobrena doza u vrijeme provođenja ispitivanja.

U dijelu A ispitivanja, 128 primatelja presatka solidnog organa primilio je treću dozu cjepiva Spikevax (izvorni). U dijelu B ispitivanja, 159 primatelja presatka solidnog organa docijepljeno je najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Imunogenost u ispitivanju procijenjena je na temelju neutralizirajućih protutijela na pseudovirus koji eksprimira antigene ancestralnog soja SARS-CoV-2 (D614G) mjerenih 1 mjesec nakon 2. doze, 3. doze, docjepne doze i do 12 mjeseci nakon zadnje doze u dijelu A te do 6 mjeseci nakon docjepne doze u dijelu B.

Tri doze cjepiva Spikevax (izvorni) izazvale su povećanje titra neutralizirajućih protutijela u usporedbi s onim prije 1. doze i nakon 2. doze. Veći udio ispitanika s presađenim solidnim organom koji su primili tri doze postigao je serološki odgovor u usporedbi s ispitanicima koji su primili dvije doze. Razine neutralizirajućih protutijela opažene u ispitanika s presatkom jetre koji su primili tri doze bile su usporedive s odgovorima nakon 2. doze opaženim u imunokompetentnih odraslih ispitanika koji su na početku ispitivanja bili negativni na SARS-CoV-2. Odgovor neutralizirajućih protutijela i dalje je bio numerički niži nakon 3. doze u ispitanika s presatkom bubrega u usporedbi s ispitanicima s presatkom jetre. Razine neutralizirajućih protutijela opažene mjesec dana nakon 3. doze održale su se tijekom šest mjeseci, uz razine protutijela koje su bile 26 puta više i stopu serološkog odgovora koja je iznosila 67% u usporedbi s početnom.

Četvrta (docjepna) doza cjepiva Spikevax (izvorni) pojačala je odgovor neutralizirajućih protutijela u ispitanika s presađenim solidnim organom u usporedbi s onim nakon 3. doze bez obzira na prethodno primljena cjepiva [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 ili bilo koja kombinacija koja sadrži mRNA]; međutim, ispitanici s presađenim bubregom imali su brojčano slabije odgovore neutralizirajućih protutijela u usporedbi s ispitanicima s presađenom jetrom.

Starije osobe

Cjepivo Spikevax (izvorni) procijenjeno je u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih, uključujući 3768 ispitanika u dobi od 65 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Spikevax (izvorni) u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u mlađih odraslih ispitanika (18–64 godina) bila je podjednaka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Spikevax (izvorni) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Ispitivanja opće toksičnosti provedena su na štakorima (do 4 doze koje prelaze dozu za čovjeka primijenjene intramuskularno jednom svaka 2 tjedna). Opaženi su prolazni i reverzibilni edem i eritem na mjestu primjene injekcije te prolazne i reverzibilne promjene u laboratorijskim pretragama (uključujući povećanja eozinofila, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena). Rezultati upućuju na to da je potencijal toksičnosti za ljude nizak.

Genotoksičnost/kancerogenost

Provedena su *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti sa SM-102, novom lipidnom komponentom cjepiva. Rezultati ukazuju da je potencijal genotoksičnosti za ljude vrlo nizak. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju razvojne toksičnosti, 0,2 ml formulacije cjepiva koja sadrži istu količinu mRNA (100 mikrograma) i druge sastojke koji se nalaze u jednoj dozi cjepiva Spikevax (izvorni) primijenjeno je ženkama štakora intramuskularnim putem četiri puta: 28 i 14 dana prije parenja te 1. i 13. gestacijskog dana. Odgovori protutijela na SARS-CoV-2 bili su prisutni u ženki prije parenja do kraja

ispitivanja 21. dana laktacije kao i kod fetusa i mladunčadi. U ispitivanju nije bilo štetnih učinaka povezanih s cjepivom na plodnost ženki, trudnoću, embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi ili na postnatalni razvoj. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Spikevax (izvorni) kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

SM-102 (heptadekan-9-il 8- $\{(2\text{-hidroksietil})[6\text{-okso-6-(undeciloksi)heksil}]\text{amino}\}$ oktanoat)
kolesterol
1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamolklorid
acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena višedozna bočica (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja cjepivo smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena bočica, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Neotvoreno cjepivo može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Nakon prvog uvođenja igle u višedozne bočice (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju)

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 19 sati na 2 °C do 25 °C nakon prvog uvođenja igle (unutar dopuštenog razdoblja uporabe od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C i uključujući 24 sata na 8 °C do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se cjepivo ne iskoristi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Neotvorena jednodozna bočica (Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju)

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena jednodozna bočica cjepiva može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićena od svjetla, najviše 30 dana. Unutar tog razdoblja jednodozna bočica cjepiva smije provesti do 12 sati u transportu na temperaturi od 2 °C do 8 °C (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene jednodozne bočice cjepiva kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se neotvorena jednodozna bočica cjepiva, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Jednodozne bočice cjepiva mogu se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

9 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Unutar tog razdoblja od devet mjeseci, neotvorena napunjena štrcaljka može se nakon vađenja iz zamrzivača čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 30 dana. (vidjeti dio 6.4).

Kemijska i fizička stabilnost dokazana je i za neotvorene napunjene štrcaljke kada se čuvaju 12 mjeseci na temperaturi od -50 °C do -15 °C, **pod uvjetom da se napunjena štrcaljka, nakon što se odmrzne i pohrani na temperaturi od 2 °C do 8 °C**, zaštićena od svjetla, **potroši u roku od najviše 14 dana** (umjesto 30 dana ako se čuva na temperaturi od -50 °C do -15 °C 9 mjeseci), ali ne prelazeći ukupno vrijeme čuvanja od 12 mjeseci.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Napunjena štrcaljka može se čuvati na temperaturi od 8 °C do 25 °C do 24 sata nakon uklanjanja iz uvjeta hladnjaka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja višedozne bočice nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih višedoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih jednodoznih bočica u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih jednodoznih bočica s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, jednodozne bočice se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja vidjeti u dijelu 6.3.

Transport odmrznutih napunjenih štrcaljki u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C

Ako nije moguć transport na -50 °C do -15 °C, dostupni podaci podržavaju transport jedne ili više odmrznutih napunjenih štrcaljki s cjepivom u tekućem stanju do 12 sati na 2 °C do 8 °C (unutar roka trajanja od 30 dana, odnosno 14 dana na 2 °C do 8 °C). Nakon što su bile odmrznute i transportirane u tekućem stanju na 2 °C do 8 °C, napunjene štrcaljke se ne smiju ponovno zamrzavati i treba ih čuvati na 2 °C do 8 °C do uporabe.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Višedozna bočica s 2,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1 ili od cikloolefinskog polimera s unutrašnjim zaštitnim premazom) zatvorena čepom (klorobutilna guma) s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijски prsten).

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Jednodozna bočica s 0,5 ml disperzije (bočica od stakla tipa 1 ili ekvivalenta stakla tipa 1) zatvorena čepom (klorobutilna guma), s plavom *flip-off* plastičnom kapičicom i prstenom (aluminijски prsten).

Veličine pakiranja:

1 jednodozna bočica

10 jednodoznih bočica

Jedna bočica sadrži 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,5 ml disperzije dolazi u napunjenoj štrcaljki (cikloolefinski polimer) s čepom klipa (obložena bromobutilna guma) i kapičicom vrha štrcaljke (bromobutilna guma, bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 1 prozirnrom blisteru koji sadrži 1 napunjenu štrcaljku ili 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličine pakiranja:

1 napunjena štrcaljka

10 napunjenih štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba pripremiti i primijeniti obučeni zdravstveni radnik primjenom aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost disperzije.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax XBB.1.5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

U svakoj višedoznoj bočici nalazi se dodatna količina disperzije kako bi se osiguralo dobivanje 5 doza od 0,5 ml ili najviše 10 doza od 0,25 ml, ovisno o dobi osobe.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 8). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 8. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene


Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25°C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2°C do 8°C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2°C do 8°C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

- 19 sati** U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2°C do 25°C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.

Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax XBB.1.5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 1 ili 10 bočica može se odmrzavati u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 9).

Tablica 9. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Jednodozna bočica	2 °C do 8 °C	45 minuta	15 °C do 25 °C	15 minuta
Kutija	2 °C do 8 °C	1 sat 45 minuta	15 °C do 25 °C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2 do 8 °C, ostavite svaku bočicu da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) približno 15 minuta prije davanja.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Višedozne bočice

Primjena

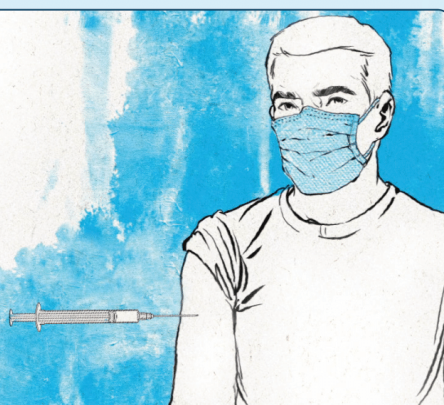
Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrtite bočicu. Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**

Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

- potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**
- provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozirne čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka je za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Cjepivo Spikevax XBB.1.5 isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (50 mikrograma andusomerana) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Prije uporabe odmrznite svaku napunjenu štrcaljku prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži jednu ili dvije napunjene štrcaljke, ovisno o veličini pakiranja) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 10).

Tablica 10. Upute za odmrzavanje Spikevax XBB.1.5 napunjenih štrcaljki i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax XBB.1.5. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama cjepiva Spikevax XBB.1.5

- Svaku napunjenu štrcaljku ostavite na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Nemojte je tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax XBB.1.5 bijela je do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Koristite sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

28037 Madrid
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI
ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

LONZA AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švicarska

ModernaTX, Inc.
One Moderna Way
Norwood, MA 02062
SAD

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
SAD

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španjolska

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francuska 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Španjolska

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Španjolska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 5 ml.
Jedna doza (0,5 ml) sadrži 100 mikrograma elasomerana.
Jedna doza (0,25 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica
5 ml

6. DRUGO



Ovdje skenirajte za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.
Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 2,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana. Jedna doza (0,25 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica
2,5 ml

6. DRUGO



Ovdje skenirajte za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.
Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i za dodatne informacije o čuvanju.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju
elasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 2,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana. Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma imelasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica
2,5 ml

6. DRUGO



Ovdje skenirajte za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.
Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana. Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma imelasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica
5 ml

6. DRUGO



Ovdje skenirajte za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.
Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (JEDNODOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna jednodozna bočica sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 jednodoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 µg/25 µg disperzija za injekciju
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozna bočica
0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i za dodatne informacije o čuvanju.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 µg/25 µg disperzija za injekciju
elasomeran/imelasomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/davesomeran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 2,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana. Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma davesomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOMPC
SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/davesomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica
2,5 ml

6. DRUGO



Ovdje skenirajte za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.
Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (JEDNODOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/davesomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna jednodozna bočica sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 jednodoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 µg/25 µg disperzija za injekciju
elasomeran/davesomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozna bočica
0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/davesomeran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i za dodatne informacije o čuvanju.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOMPC
SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 µg/25 µg disperzija za injekciju
elasomeran/davesomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (VIŠEDOZNA BOČICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
andusomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 2,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana. Jedna doza (0,25 ml) sadrži 25 mikrograma andusomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/011 (staklo)
EU/1/20/1507/012 (cikloolefinski polimer)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
andusomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Višedozna bočica
2,5 ml

6. DRUGO



Ovdje skenirajte za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.
Datum/vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (JEDNODOZNA BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
andusomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna jednodozna bočica sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
1 jednodozna bočica
10 jednodoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i za dodatne informacije o čuvanju.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/013
EU/1/20/1507/014

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA JEDNODOZNE BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax XBB.1.5 50 µg disperzija za injekciju
andusomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozna bočica
0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
andusomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml. Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: SM-102, kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
1 napunjena štrcaljka
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena



Skenirajte ovdje za uputu o lijeku ili posjetite www.modernacovid19global.com.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.
Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti i za dodatne informacije o čuvanju.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1507/015
EU/1/20/1507/016

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spikevax XBB.1.5 50 µg disperzija za injekciju
andusomeran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spikevax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax
3. Kako se daje Spikevax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spikevax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spikevax i za što se koristi

Spikevax je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2. Daje se odraslima i djeci u dobi od 6 mjeseci i starijima. Djelatna tvar u cjepivu Spikevax je mRNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. mRNA se nalazi u nanočesticama lipida SM-102.

Budući da Spikevax ne sadrži virus, ne može Vas zaraziti s COVID-19.

Kako djeluje cjepivo

Spikevax potiče prirodnu obranu tijela (imunosti sustav). Cjepivo djeluje tako što potiče tijelo na stvaranje zaštite (protutijela) protiv virusa koji uzrokuje COVID-19. Spikevax koristi tvar pod nazivom glasnica ribonukleinska kiselina (mRNA) za prenošenje uputa koje stanice u tijelu mogu koristiti za proizvodnju proteina šiljka koji se također nalazi na virusu. Stanice tada proizvode protutijela protiv proteina šiljka za pomoć u borbi protiv virusa. To će pomoći u Vašoj zaštiti od bolesti COVID-19.

2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax

Cjepivo se ne smije davati ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Spikevax:

- ako ste ranije imali tešku, po život opasnu **alergijsku** reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva ili nakon što ste primili Spikevax u prošlosti
- ako imate vrlo slab ili ugrožen imunosni sustav
- ako ste se ikada onesvijestili nakon injekcije iglom
- ako imate poremećaj krvarenja
- ako imate visoku temperaturu ili tešku infekciju, međutim možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate ozbiljnu bolest
- ako imate tjeskobu povezanu s injekcijama.

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4).

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze.

U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnoj koži te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Spikevax.

Pogoršanja sindroma kapilarnog curenja (CLS)

Nakon cijepljenja cjepivom Spikevax zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (koji uzrokuje istjecanje tekućine iz malih krvnih žila (kapilara), što dovodi do brzog oticanja ruku i nogu, naglog povećanja tjelesne težine i osjećaja nesvjestice, niskog krvnog tlaka) u osoba koje su ga već imale u prošlosti. Ako ste već imali epizode sindroma kapilarnog curenja, prije nego što primite Spikevax savjetujte se s liječnikom.

Trajanje zaštite

Kao ni bilo koje drugo cjepivo, primarno cijepljenje s 2 doze cjepiva Spikevax možda neće u potpunosti zaštititi sve osobe koje prime cjepivo i nije poznato koliko dugo ta zaštita traje.

Djeca

Spikevax se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Spikevax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Spikevax može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja cjepiva Spikevax.

Imunokompromitirane osobe

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti treću dozu cjepiva Spikevax. Djelotvornost cjepiva Spikevax može biti niža u imunokompromitiranih osoba čak i nakon treće doze. U takvim slučajevima trebate nastaviti pridržavati se fizičkih mjera opreza u cilju sprječavanja bolesti COVID-19. Pored toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju biti cijepjene kako je prikladno. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim individualnim preporukama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego što primite ovo cjepivo. Spikevax se smije primjenjivati tijekom trudnoće. Velika količina podataka o trudnicama cijepljenim cjepivom Spikevax tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na

trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja.

Spikevax se smije primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se osjećate loše nakon cijepljenja. Pričekajte dok djelovanje cjepiva ne oslabi prije nego što vozite ili upravljate strojevima.

Spikevax sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Spikevax

Tablica 1. Doziranje cjepiva Spikevax za primarno cijepljenje, treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba i docjepljivanje

Jačina	Cijepljenje	Dob	Doza	Preporuka
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Primarno cijepljenje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	2 (dvije) doze (svaka 0,5 ml, sadrži 100 mikrograma mRNA po dozi)	Drugu dozu preporučuje se primijeniti 28 dana nakon prve doze.
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	2 (dvije) doze (svaka 0,25 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi, što je polovica doze za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih)	
	Treća doza u teško imunokompromitiranih osoba	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sadrži 100 mikrograma mRNA po dozi	Treća doza može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze.
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	
	Docjepljivanje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	Cjepivo Spikevax može se primjenjivati za docjepljivanje osoba u dobi od 12 godina i starijih koje su primarno cijepljene cjepivom Spikevax ili nekim drugim cjepivom koje sadrži mRNA ili adenovirusni vektor. Docjepljivati se može

Jačina	Cijepljenje	Dob	Doza	Preporuka
				najmanje 3 mjeseca nakon završetka primarnog cijepljenja.
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju I Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki*	Primarno cijepljenje†	Djeca u dobi od 6 do 11 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,5 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi)	Drugu dozu preporučuje se primijeniti 28 dana nakon prve doze.
		Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina	2 (dvije) doze (svaka od 0,25 ml sadrži 25 mikrograma mRNA po dozi, što je polovica doze za primarno cijepljenje djece u dobi od 6 do 11 godina)*	
	Treća doza u teško imunokompromitiranih osoba ‡	Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	Treća doza može se dati najmanje 28 dana nakon druge doze.
		Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml sadrži 25 mikrograma mRNA po dozi*	
	Docjepljivanje	Osobe u dobi od 12 godina i starije	1 (jedna) doza od 0,5 ml, sadrži 50 mikrograma mRNA po dozi	Cjepivo Spikevax može se primjenjivati za docjepljivanje osoba u dobi od 6 godina i starijih koje su primarno cijepljene cjepivom Spikevax ili nekim drugim cjepivom koje sadrži mRNA ili adenovirusni vektor. Docjepljivati se može najmanje 3 mjeseca nakon završetka primarnog cijepljenja.
		Djeca u dobi od 6 do 11 godina	1 (jedna) doza od 0,25 ml, sadrži 25 mikrograma mRNA po dozi*	

* Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

† Za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml

‡ Za treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml.

Ako propustite termin za 2. dozu primarnog cijepljenja cjepivom Spikevax

- Ako propustite termin, zakažite drugi posjet kod svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre što je prije moguće.
- Ako propustite zakazanu injekciju, možda nećete biti u potpunosti zaštićeni od bolesti COVID-19.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam cjepivo u mišić (intramuskularna injekcija) nadlaktice.

Nakon svake injekcije cjepiva liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas najmanje **15 minuta** radi moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako dobijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- osjećate nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usnica, lica ili grla
- koprivnjaču ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u želucu

Ako dobijete druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

Vrlo često (može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje/osjetljivost ispod pazuha
- smanjen tek (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- razdražljivost/plač (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- glavobolju
- pospanost (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- mučninu
- povraćanje
- bol u mišićima, bol u zglobovima i ukočenost
- bol ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo na mjestu primjene injekcije (koje se katkad može pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)
- osjećaj jakog umora
- zimicu
- vrućicu

Često (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- osip
- osip ili koprivnjaču na mjestu primjene injekcije (od kojih se neki mogu pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)

Manje često (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- svrbež na mjestu primjene injekcije
- omaglica

- bol u trbuhu
- izdignut osip koji svrbi (urtikarija) (koji se može pojaviti od vremena injiciranja sve do približno dva tjedna nakon injiciranja)

Rijetko (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- prolazno jednostrana slabost lica (Bellova paraliza)
- oticanje lica (oticanje lica može se dogoditi u osoba koje su u području lica primile injekcije preparata u kozmetičke svrhe)
- smanjen osjet dodira ili smanjen osjet
- neobičan osjećaj na koži, kao što su trnci ili mravinjanje (parestezija)

Vrlo rijetko (može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba)

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu.

Učestalost nepoznata

- teške alergijske reakcije praćene poteškoćama s disanjem (anafilaksija)
- reakcija povećane osjetljivosti ili netolerancije imunosnog sustava (preosjetljivost)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta ili „bikovo oko” s tamno crvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).
- jako oticanje uda u koji ste primili cjepivo
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)
- osip izazvan vanjskim podražajem poput jačeg trljanja, grebanja ili pritiska na kožu (mehanička urtikarija)
- izdignuti osip koji svrbi i traje duže od šest tjedana (kronična urtikarija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati Spikevax

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Informacije o čuvanju, isteku valjanosti te uporabi i rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spikevax sadrži

Tablica 2. Sastav prema vrsti spremnika

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav
Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica	Najviše 10 doza od 0,5 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 100 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
		Najviše 20 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica	5 doza od 0,5 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
		Najviše 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida).
Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma elasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).

Elasomeran je jednolančana, glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Drugi sastojci su SM-102, (heptadekan-9-il 8-{{2-hidroksietil}[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin

(DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Kako Spikevax izgleda i sadržaj pakiranja

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju

Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u staklenoj bočici od 5 ml zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s crvenom *flip-off* plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju

Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u staklenoj bočici od 2,5 ml zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (od cikloolefinskog polimera), s čepom klipa i kapicom vrha štrcaljke (bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Proizvođači

Za višedozne bočice

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703. San Sebastián de los Reyes

Madrid

Španjolska

Recipharm Monts

18 Rue de Montbazou

Monts, Francuska 37260

Moderna Biotech Spain S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Za napunjene štrcaljke

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Skenirajte kôd mobilnim uređajem kako biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.



Ili posjetite URL <http://www.modernacovid19global.com>

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Čuvanje i priprema za primjenu

Spikevax treba primijeniti obučeni zdravstveni radnik.

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati.

Cjepiva je prije primjene potrebno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.

Cjepivo Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice

Bočice i napunjene štrcaljke čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Bočicu i napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice s crvenom „flip-off“ kapicom)

Iz jedne višedozne bočice može se izvući deset (10) doza (svaka od 0,5 ml) ili maksimalno dvadeset (20) doza (svaka od 0,25 ml).

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu. Čep bočice s crvenom kapicom nemojte probijati više od 20 puta.

Provjerite ima li bočica crvenu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax 0,2 mg/ml. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 3). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 3. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25 °C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2°C do 8°C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2°C do 8°C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8°C do 25°C

Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2°C do 25°C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.

Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuto cjepivo

Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice s plavom „flip-off“ kapicom)

Iz jedne višedozne bočice može se izvući pet (5) doza (svaka od 0,5 ml) ili maksimalno deset (10) doza (svaka od 0,25 ml).

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 4). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 4. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25 °C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica


Maksimalno trajanje

30 dana Hladnjak unutar roka od 7 mjeseci od 2 °C do 8 °C

24 sata Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C

14 dana Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2 °C do 8 °C

24 sata Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Nemojte tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Kad se odmrzne, cjepivo je spremno za primjenu.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Cjepivo Spikevax isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (50 mikrograma) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Tijekom čuvanja izloženost sobnom osvjetljenju svedite na najmanju moguću mjeru te izbjegavajte izloženost izravnoj sunčevoj i ultraljubičastoj svjetlosti.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene odmrznite prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 5). Kada se napunjena štrcaljka odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 5. Upute za odmrzavanje napunjenih štrcaljki u blisteru i kutiji prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax 50 mikrograma. Ako je naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku ostavite na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Nemojte je tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Koristite sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.
- Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Doziranje i raspored

Tablica 6. Doziranje cjepiva Spikevax za primarno cijepljenje, treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba i docijepljivanje

Cijepljenje	Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki*
Primarno cijepljenje Za dovršavanje primarnog cijepljenja preporučuje se	Osobe u dobi od 12 godina i starije dvije injekcije od 0,5 ml	Nije primjenjivo†

Cijepljenje	Spikevax 0,2 mg/ml disperzija za injekciju	Spikevax 0,1 mg/ml disperzija za injekciju i Spikevax 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki*
primiti drugu dozu istog cjepiva 28 dana nakon prve doze.	Djeca u dobi od 6 do 11 godina dvije injekcije od 0,25 ml	Djeca u dobi od 6 do 11 godina dvije injekcije od 0,5 ml
	Nije primjenjivo	Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina dvije injekcije od 0,25 ml*
Treća doza u teško imunokompromitiranih osoba najranije mjesec dana nakon primanja druge doze	Osobe u dobi od 12 godina i starije 0,5 ml	Nije primjenjivo†
	Djeca u dobi od 6 do 11 godina 0,25 ml	Djeca u dobi od 6 do 11 godina 0,5 ml
	Nije primjenjivo	Djeca u dobi od 6 mjeseci do 5 godina 0,25 ml*
Docjepljivanje može se primijeniti najranije 3 mjeseca nakon druge doze	Osobe u dobi od 12 godina i starije 0,25 ml	Osobe u dobi od 12 godina i starije 0,5 ml
	Nije primjenjivo	Osobe u dobi od 6 godina i starije 0,25 ml*

* Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

† Za primarno cijepljenje osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml

‡ Za treću dozu u teško imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 godina i starijih treba koristiti bočicu s jačinom od 0,2 mg/ml.

Kao i za sva cjepiva koja se ubrizgavaju, odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Spikevax.

Zdravstveni radnik treba motriti osobe najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Četverovalentno visokodozno cjepivo protiv gripe može se primijeniti istodobno s cjepivom Spikevax. Spikevax se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima u istoj štrcaljki.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice ili anterolateralno područje bedra u dojenčadi i male djece. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Primjena

Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrtite bočicu. Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresiti niti razrjeđivati.**

Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**

provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozime čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Napunjene štrcaljke

Koristite sterilnu iglu odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanju). Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu odvrtnjem u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja. Pričvrstite iglu zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku. Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu. Cijelu dozu primijenite intramuskularno. Nakon primjene bacite štrcaljku. Štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
(50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/imelasomeran**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
3. Kako se daje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 i za što se koristi

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2. Daje se odraslima i djeci u dobi od 6 godina i starijima. Djelatna tvar u cjepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je mRNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. mRNA se nalazi u nanočesticama lipida SM-102.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 namijenjen je samo osobama koje su prethodno dovršile barem primarno cijepljenje protiv COVID-19.

Budući da Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ne sadrži virus, ne može Vas zaraziti s COVID-19.

Kako djeluje cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 potiče prirodnu obranu tijela (imunosni sustav). Cjepivo djeluje tako što potiče tijelo na stvaranje zaštite (protutijela) protiv virusa koji uzrokuje COVID-19. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 koristi tvar pod nazivom glasnička ribonukleinska kiselina (mRNA) za prenošenje uputa koje stanice u tijelu mogu koristiti za proizvodnju proteina šiljka koji se također nalazi na virusu. Stanice tada proizvode protutijela protiv proteina šiljka za pomoć u borbi protiv virusa. To će pomoći u Vašoj zaštiti od bolesti COVID-19.

2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Cjepivo se ne smije davati ako ste **alergični** na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1:

- ako ste ranije imali tešku, po život opasnu **alergijsku** reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva ili nakon što ste primili Spikevax (izvorni) u prošlosti
- ako imate vrlo slab ili ugrožen imunosni sustav
- ako ste se ikada onesvijestili nakon injekcije iglom
- ako imate poremećaj krvarenja
- ako imate visoku temperaturu ili tešku infekciju, međutim možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate ozbiljnu bolest
- ako imate tjeskobu povezanu s injekcijama.

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4).

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mladih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze.

U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave. Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Pogoršanja sindroma kapilarnog curenja (CLS)

Nakon cijepjenja cjepivom Spikevax (izvorni) zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (koji uzrokuje istjecanje tekućine iz malih krvnih žila (kapilara), što dovodi do brzog oticanja ruku i nogu, naglog povećanja tjelesne težine i osjećaja nesvjestice, niskog krvnog tlaka) u osoba koje su ga već imale u prošlosti. Ako ste već imali epizode sindroma kapilarnog curenja, prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 savjetujte se s liječnikom.

Trajanje zaštite

Kao ni bilo koje drugo cjepivo, cijepjenje trećom dozom cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 možda neće u potpunosti zaštititi sve osobe koje prime cjepivo i nije poznato koliko dugo ta zaštita traje.

Djeca

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 godina.

Drugi lijekovi i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može biti niža u osoba koje su imunokompromitirane. U takvim slučajevima trebate nastaviti pridržavati se fizičkih mjera opreza u cilju sprječavanja bolesti COVID-19. Pored toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju biti cijepljene kako je prikladno. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim individualnim preporukama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego što primite ovo cjepivo. Još nisu dostupni podaci o primjeni Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nije opažen povećan rizik od pobačaja. Kako se razlike između ova dva cjepiva odnose samo na protein šiljka u cjepivu i nema klinički značajnih razlika, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 može se koristiti tijekom trudnoće.

Još nisu dostupni podaci o korištenju Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se može primjenjivati tijekom dojenja. Spikevax se smije primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se osjećate loše nakon cijepljenja. Pričekajte dok djelovanje cjepiva ne oslabi prije nego što vozite ili upravljate strojevima.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Osobe u dobi od 12 i više godina

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml, daje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje prethodne doze cjepiva protiv COVID-19.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml, daje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje prethodne doze cjepiva protiv COVID-19.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam cjepivo u mišić (intramuskularna injekcija) nadlaktice.

Nakon svake injekcije cjepiva liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas najmanje **15 minuta** radi moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 namijenjen je samo osobama koje su ranije dovršile barem primarno cijepljenje protiv COVID-19.

Za pojedinosti o primarnom cijepljenju za osobe u dobi od 6 godina i starije, pogledajte uputu o lijeku Spikevax 0,2 mg/ml disperzije za injekcije.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako dobijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- osjećate nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usnica, lica ili grla
- koprivnjaču ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u želucu

Ako dobijete druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

Vrlo često (može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje/osjetljivost ispod pazuha
- smanjen tek (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- razdražljivost/plač (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- glavobolju
- pospanost (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- mučninu
- povraćanje
- bol u mišićima, bol u zglobovima i ukočenost
- bol ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo na mjestu primjene injekcije (koje se katkad može pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)
- osjećaj jakog umora
- zimicu
- vrućicu

Često (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- osip
- osip ili koprivnjaču na mjestu primjene injekcije (od kojih se neki mogu pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)

Manje često (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- svrbež na mjestu primjene injekcije
- omaglica
- bol u trbuhu
- izdignut osip koji svrbi (urtikarija) (koji se može pojaviti od vremena injiciranja sve do približno dva tjedna nakon injiciranja)

Rijetko (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- prolazno jednostrana slabost lica (Bellova paraliza)
- oticanje lica (oticanje lica može se dogoditi u osoba koje su u području lica primile injekcije preparata u kozmetičke svrhe)
- smanjen osjet dodira ili smanjen osjet
- neobičan osjećaj na koži, kao što su trnci ili mravinjanje (parestezija)

Vrlo rijetko (može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba)

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu.

Učestalost nepoznata

- teške alergijske reakcije praćene poteškoćama s disanjem (anafilaksija)
- reakcija povećane osjetljivosti ili netolerancije imunskog sustava (preosjetljivost)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta ili „bikovo oko” s tamno crvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).
- jako oticanje uda u koji ste primili cjepivo
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)
- osip izazvan vanjskim podražajem poput jačeg trljanja, grebanja ili pritiska na kožu (mehanička urtikarija)
- izdignuti osip koji svrbi i traje duže od šest tjedana (kronična urtikarija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Informacije o čuvanju, isteku valjanosti te uporabi i rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sadrži

Tablica 1. Sastav prema vrsti spremnika

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml	5 doza od 0,5 ml ili 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
	Višedozna bočica od 5 ml	10 doza od 0,5 ml ili 20 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav
			imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 µg/25 µg disperzija za injekciju	Jednodozna bočica od 0,5 ml	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 µg/25 µg disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu.	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).

Elasomeran je jednolančana, glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Imelasomeran je jednolančana, glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira kodonski optimiziranu, pred-fuzijski stabiliziranu konformacijsku varijantu pune dužine (K983P i V984P) glikoproteina šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2 (varijanta omikron, BA.1), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Drugi sastojci su SM-102, (heptadekan-9-il 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksi polietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Kako Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u višedoznoj staklenoj bočici od 2,5 ml ili 5 ml, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja:

10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 disperzija za injekciju je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u jednodoznoj staklenoj bočici od 0,5 ml, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 10 jednodoznih bočica

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (štrcaljka od cikloolefinskog polimera), s čepom klipa i kapičicom vrha štrcaljke (bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Proizvođači

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703. San Sebastián de los Reyes

Madrid

Španjolska

Recipharm Monts

18 Rue de Montbazou

Monts, Francuska 37260

Moderna Biotech Spain S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Calle Julián Camarillo nº35

28037 Madrid

Španjolska

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 sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: 0800 81 460

Lietuva

Tel: 88 003 1114

България

Тел: 0800 115 4477

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: 800 85 499

Česká republika
Tel: 800 050 719

Danmark
Tlf: 80 81 06 53

Deutschland
Tel: 0800 100 9632

Eesti
Tel: 800 0044 702

Ελλάδα
Τηλ: 008004 4149571

España
Tel: 900 031 015

France
Tél: 0805 54 30 16

Hrvatska
Tel: 08009614

Ireland
Tel: 1800 800 354

Ísland
Sími: 800 4382

Italia
Tel: 800 928 007

Κύπρος
Τηλ: 80091080

Latvija
Tel: 80 005 898

Magyarország
Tel: 06 809 87488

Malta
Tel: 8006 5066

Nederland
Tel: 0800 409 0001

Norge
Tlf: 800 31 401

Österreich
Tel: 0800 909636

Polska
Tel: 800 702 406

Portugal
Tel: 800 210 256

România
Tel: 0800 400 625

Slovenija
Tel: 080 083082

Slovenská republika
Tel: 0800 191 647

Suomi/Finland
Puh/Tel: 0800 774198

Sverige
Tel: 020 10 92 13

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: 0800 085 7562

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Skenirajte kôd mobilnim uređajem kako biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.



Ili posjetite URL <http://www.modernacovid19global.com>

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozna bočica s plavom *flip-off* kapicom)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 treba primijeniti obučeni zdravstveni radnik.

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati.

Cjepiva je prije primjene potrebno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.

Bočice se čuvaju u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Iz jedne višedozne bočice može se izvući pet (5) ili deset (10) doza (svaka od 0,5 ml), ovisno o veličini bočice. Iz jedne višedozne bočice može se izvući deset (10) ili dvadeset (20) doza (svaka od 0,25 ml), ovisno o veličini bočice.

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 2). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 2. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene


Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15°C – 25°C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvučite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozne bočice)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja. Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku. Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 10 bočica može se odmrznuti u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 3).

Tablica 3. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Jednodozna bočica	2 °C do 8 °C	45 minuta	15 °C do 25 °C	15 minuta
Kutija	2 °C do 8 °C	1 sat 45 minuta	15 °C do 25 °C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2 °C do 8 °C, svakoj bočici potrebno je omogućiti približno 15 minuta na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) prije davanja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 dolazi u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma imelasomerana) mRNA i mora se odmrznuti prije primjene.

Tijekom čuvanja izloženost sobnom osvjetljenju svedite na najmanju moguću mjeru te izbjegavajte izloženost izravnoj sunčevoj i ultraljubičastoj svjetlosti.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 4). Kada se napunjena štrcaljka odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 4. Uputa za odmrzavanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 napunjenih štrcaljki u blisteru i kutiji prije primjene

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Primijeniti sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinuti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.
- Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Doziranje i raspored

Osobe u dobi od 12 i više godina

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml i daje se najmanje tri mjeseca nakon posljednje prethodne doze cjepiva protiv COVID-19.

Djeca u dobi od 6 do 11 godina

Doza cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml i daje se najmanje tri mjeseca nakon posljednje prethodne doze cjepiva protiv COVID-19.

Kao i za sva cjepiva koja se ubrizgavaju, odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Zdravstveni radnik treba motriti osobe najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Nema podataka za procjenu istodobne primjene cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 s drugim cjepivima. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima u istoj štrcaljki.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Višedozne bočice

Primjena

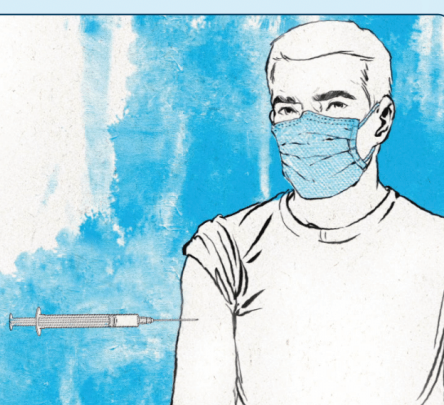
Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrtite bočicu.
Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**

Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

- potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**
- provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozire čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Napunjene štrcaljke

Koristite sterilnu iglu odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanju). Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja. Pričvrstite iglu zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku. Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu. Cijelu dozu primijenite intramuskularno. Nakon primjene bacite štrcaljku. Štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
(50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
elasomeran/davesomeran**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2. Daje se odraslima i djeci u dobi od 6 mjeseci i starijima. Djelatna tvar u cjepivu Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je mRNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. mRNA se nalazi u nanočesticama lipida SM-102.

Budući da Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne sadrži virus, ne može Vas zaraziti s COVID-19.

Kako djeluje cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 potiče prirodnu obranu tijela (imunosni sustav). Cjepivo djeluje tako što potiče tijelo na stvaranje zaštite (protutijela) protiv virusa koji uzrokuje COVID-19. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 koristi tvar pod nazivom glasnička ribonukleinska kiselina (mRNA) za prenošenje uputa koje stanice u tijelu mogu koristiti za proizvodnju proteina šiljka koji se također nalazi na virusu. Stanice tada proizvode protutijela protiv proteina šiljka za pomoć u borbi protiv virusa. To će pomoći u Vašoj zaštiti od bolesti COVID-19.

2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Cjepivo se ne smije davati ako ste **alergični** na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5:

- ako ste ranije imali tešku, po život opasnu **alergijsku** reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva ili nakon što ste primili Spikevax (izvorni) u prošlosti
- ako imate vrlo slab ili ugrožen imunosni sustav
- ako ste se ikada onesvijestili nakon injekcije iglom
- ako imate poremećaj krvarenja
- ako imate visoku temperaturu ili tešku infekciju, međutim možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate ozbiljnu bolest
- ako imate tjeskobu povezanu s injekcijama.

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4).

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze.

U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Pogoršanja sindroma kapilarnog curenja (CLS)

Nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (koji uzrokuje istjecanje tekućine iz malih krvnih žila (kapilara), što dovodi do brzog oticanja ruku i nogu, naglog povećanja tjelesne težine i osjećaja nesvjestice, niskog krvnog tlaka) u osoba koje su ga već imale u prošlosti. Ako ste već imali epizode sindroma kapilarnog curenja, prije nego što primite Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 savjetujte se s liječnikom.

Trajanje zaštite

Kao ni bilo koje drugo cjepivo, cijepljenje trećom dozom cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 možda neće u potpunosti zaštititi sve osobe koje prime cjepivo i nije poznato koliko dugo ta zaštita traje.

Djeca

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 može biti niža u osoba koje su imunokompromitirane. U takvim slučajevima trebate nastaviti pridržavati se fizičkih mjera opreza u cilju sprječavanja bolesti COVID-19. Pored toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju biti cijepjene kako je prikladno. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim individualnim preporukama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego što primite ovo cjepivo. Još nisu dostupni podaci o primjeni Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nije opažen povećan rizik od pobačaja. Kako se razlike između ova dva cjepiva odnose samo na protein šiljka u cjepivu i nema klinički značajnih razlika, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 može se koristiti tijekom trudnoće.

Još nisu dostupni podaci o korištenju Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se osjećate loše nakon cijepljenja. Pričekajte dok djelovanje cjepiva ne oslabi prije nego što vozite ili upravljate strojevima.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Tablica 1. Doziranje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena i bez infekcije virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Dvije doze, svaka od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Primijenite drugu dozu 28 dana nakon prve doze. Ako je dijete već primilo jednu dozu cjepiva Spikevax, potrebno je primijeniti jednu dozu cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kako bi se dovršilo cijepljenje s dvije doze.
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena ili s infekcijom virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.
Djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Osobe u dobi od 65 godina i starije	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	Jedna dodatna doza može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Tablica 2. Doziranje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 u imunokompromitiranih osoba

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena	Dvije doze od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Treću dozu može se dati teško imunokompromitiranim osobama najmanje 28 dana nakon druge doze.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Dodatnu dozu(e) prikladnu za dob može se sukladno procjeni liječnika primijeniti teško imunokompromitiranim osobama najmanje 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19, pri čemu treba uzeti u obzir kliničko stanje te osobe.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam cjepivo u mišić (intramuskularna injekcija) nadlaktice.

Nakon svake injekcije cjepiva liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas najmanje **15 minuta** radi moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako dobijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- osjećate nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje

- oticanje usnica, lica ili grla
- koprivnjaču ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u želucu

Ako dobijete druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

Vrlo često (može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje/osjetljivost ispod pazuha
- smanjen tek (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- razdražljivost/plač (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- glavobolju
- pospanost (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- mučninu
- povraćanje
- bol u mišićima, bol u zglobovima i ukočenost
- bol ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo na mjestu primjene injekcije (koje se katkad može pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)
- osjećaj jakog umora
- zimicu
- vrućicu

Često (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- osip
- osip ili koprivnjaču na mjestu primjene injekcije (od kojih se neki mogu pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)

Manje često (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- svrbež na mjestu primjene injekcije
- omaglica
- bol u trbuhu
- izdignut osip koji svrbi (urtikarija) (koji se može pojaviti od vremena injiciranja sve do približno dva tjedna nakon injiciranja)

Rijetko (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- prolazno jednostrana slabost lica (Bellova paraliza)
- oticanje lica (oticanje lica može se dogoditi u osoba koje su u području lica primile injekcije preparata u kozmetičke svrhe)
- smanjen osjet dodira ili smanjen osjet
- neobičan osjećaj na koži, kao što su trnci ili mravinjanje (parestezija)

Vrlo rijetko (može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba)

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu.

Učestalost nepoznata

- teške alergijske reakcije praćene poteškoćama s disanjem (anafilaksija)
- reakcija povećane osjetljivosti ili netolerancije imunosnog sustava (preosjetljivost)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta ili „bikovo oko” s tamno crvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).
- jako oticanje uda u koji ste primili cjepivo
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

- osip izazvan vanjskim podražajem poput jačeg trljanja, grebanja ili pritiska na kožu (mehanička urtikarija)
- izdignuti osip koji svrbi i traje duže od šest tjedana (kronična urtikarija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva

5. Kako čuvati Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Informacije o čuvanju, isteku valjanosti te uporabi i rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sadrži

Tablica 3. Sastav prema vrsti spremnika

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg/50 µg)/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml	5 doza od 0,5 ml ili najviše 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102). Jedna doza (0,25 ml) sadrži 12,5 mikrograma elasomerana i 12,5 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 µg/25 µg disperzija za injekciju	Jednodozna bočica od 0,5 ml	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 µg/25 µg disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM-102).

Elasomeran je jednolančana, glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 (izvorni), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Davesomeran je jednolančana, glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 linija BA.4 i BA.5, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica. S-proteini linije BA.4 i BA.5 SARS-CoV-2 varijante omikron su identični.

Drugi sastojci su SM-102, (heptadekan-9-il 8-{{2-hidroksietil}[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Kako Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 izgleda i sadržaj pakiranja

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u višedoznoj staklenoj bočici, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u jednodoznoj staklenoj bočici, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 10 jednodoznih bočica. Jedna bočica sadrži 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bijela do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (cikloolefinski polimer), s čepom klipa i kapičom vrha štrcaljke (bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Proizvođači

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703. San Sebastián de los Reyes

Madrid

Španjolska

Moderna Biotech Spain S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Calle Julián Camarillo nº35

28037 Madrid

Španjolska

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 sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Skenirajte kôd mobilnim uređajem kako biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.



Ili posjetite URL <http://www.modernacovid19global.com>

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrograma/50 mikrograma)/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice s plavom *flip-off* kapicom)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti obučeni zdravstveni radnik.

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati.

Cjepiva je prije primjene potrebno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.

Bočice se čuvaju u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Iz jedne višedozne bočice može se izvući pet (5) doza (svaka od 0,5 ml) ili najviše deset (10) doza (svaka od 0,25 ml).

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za te formulacije.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 4). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 4. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene


Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25 °C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvucite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozna bočica)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku. Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 10 bočica može se odmrzavati u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 5).

Tablica 5. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Jednodozna bočica	2 °C do 8 °C	45 minuta	15 °C do 25 °C	15 minuta
Kutija	2 °C do 8 °C	1 sat 45 minuta	15 °C do 25 °C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2°C do 8°C, svakoj bočici potrebno je omogućiti približno 15 minuta na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) prije davanja.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrograma/25 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (25 mikrograma elasomerana i 25 mikrograma davesomerana) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Tijekom čuvanja izloženost sobnom osvjetljenju svedite na najmanju moguću mjeru te izbjegavajte izloženost izravnoj sunčevoj i ultraljubičastoj svjetlosti.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži dvije napunjene štrcaljke) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 6).

Tablica 6. Upute za odmrzavanje Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 napunjenih štrcaljki i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.
- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 je bijela do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Primijeniti sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstiti iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinuti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.
- Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Doziranje i raspored

Tablica 7. Doziranje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena i bez infekcije virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Dvije doze, svaka od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Primijenite drugu dozu 28 dana nakon prve doze. Ako je dijete već primilo jednu dozu cjepiva Spikevax, potrebno je primijeniti jednu dozu cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kako bi se dovršilo cijepljenje s dvije doze.
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena ili s infekcijom virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Cjepivo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.
Djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepjene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	
Osobe u dobi od 65 godina i starije	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	Jedna dodatna doza može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Tablica 8. Doziranje cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 u imunokompromitiranih osoba

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena	Dvije doze od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Treću dozu može se dati teško imunokompromitiranim osobama najmanje 28 dana nakon druge doze.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Dodatnu dozu(e) prikladnu za dob može se sukladno procjeni liječnika primijeniti teško imunokompromitiranim osobama najmanje 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19, pri čemu treba uzeti u obzir kliničko stanje te osobe.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Kao i za sva cjeviva koja se ubrizgavaju, odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjeviva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Zdravstveni radnik treba motriti osobe najmanje 15 minuta nakon cijepljenja.

Nema podataka za procjenu istodobne primjene cjeviva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 s drugim cjevivima. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se ne smije miješati s drugim cjevivima ili lijekovima u istoj štrcaljki.

Primjena

Cjevivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjevivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Višedozne bočice

Primjena

Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrтите bočicu. Cjevivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresti niti razrjeđivati.**

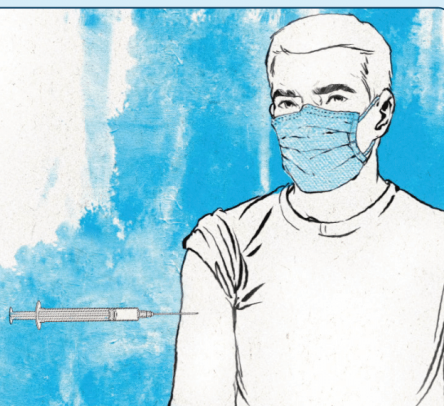
Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki
bijele do gotovo bijele boje

provjerili volumen u štrcaljki

Cjevivo može sadržavati bijele ili prozirne čestice povezane s cjevivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjeviva.



Napunjene štrcaljke

Koristite sterilnu iglu odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanju). Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja. Pričvrstite iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku. Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu. Cijelu dozu primijenite intramuskularno. Nakon primjene bacite štrcaljku. Štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju
Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju
Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
andusomeran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spikevax XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax XBB.1.5
3. Kako se daje Spikevax XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spikevax XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spikevax XBB.1.5 i za što se koristi

Spikevax XBB.1.5 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2. Daje se odraslima i djeci u dobi od 6 mjeseci i starijima. Djelatna tvar u cjepivu Spikevax XBB.1.5 je mRNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2. mRNA se nalazi u nanočesticama lipida SM-102.

Budući da Spikevax XBB.1.5 ne sadrži virus, ne može Vas zaraziti s COVID-19.

Kako djeluje cjepivo

Spikevax XBB.1.5 potiče prirodnu obranu tijela (imunosti sustav). Cjepivo djeluje tako što potiče tijelo na stvaranje zaštite (protutijela) protiv virusa koji uzrokuje COVID-19. Spikevax XBB.1.5 koristi tvar pod nazivom glasnička ribonukleinska kiselina (mRNA) za prenošenje uputa koje stanice u tijelu mogu koristiti za proizvodnju proteina šiljka koji se također nalazi na virusu. Stanice tada proizvode protutijela protiv proteina šiljka za pomoć u borbi protiv virusa. To će pomoći u Vašoj zaštiti od bolesti COVID-19.

2. Što morate znati prije nego što primite Spikevax XBB.1.5

Cjepivo se ne smije davati ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Spikevax XBB.1.5:

- ako ste ranije imali tešku, po život opasnu **alergijsku** reakciju nakon injekcije bilo kojeg cjepiva ili nakon što ste primili Spikevax (izvorni) u prošlosti
- ako imate vrlo slab ili ugrožen imunosni sustav
- ako ste se ikada onesvijestili nakon injekcije iglom
- ako imate poremećaj krvarenja
- ako imate visoku temperaturu ili tešku infekciju, međutim možete se cijepiti ako imate blago povišenu temperaturu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate ozbiljnu bolest
- ako imate tjeskobu povezanu s injekcijama.

Nakon primjene cjepiva Spikevax postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4).

Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće u mlađih muških osoba i češće nakon druge doze nego nakon prve doze.

U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnoj koži, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Spikevax XBB.1.5.

Pogoršanja sindroma kapilarnog curenja (CLS)

Nakon cijepjenja cjepivom Spikevax (izvorni) zabilježeno je nekoliko slučajeva izbijanja sindroma kapilarnog curenja (koji uzrokuje istjecanje tekućine iz malih krvnih žila (kapilara), što dovodi do brzog oticanja ruku i nogu, naglog povećanja tjelesne težine i osjećaja nesvjestice, niskog krvnog tlaka) u osoba koje su ga već imale u prošlosti. Ako ste već imali epizode sindroma kapilarnog curenja, prije nego što primite Spikevax XBB.1.5 savjetujte se s liječnikom.

Trajanje zaštite

Kao ni bilo koje drugo cjepivo, ni cijepjenje dodatnom dozom cjepiva Spikevax XBB.1.5 možda neće u potpunosti zaštititi sve osobe koje prime cjepivo i nije poznato koliko dugo ta zaštita traje.

Djeca

Spikevax XBB.1.5 se ne preporučuje za djecu mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Spikevax XBB.1.5

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Spikevax XBB.1.5 može utjecati na način djelovanja drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja cjepiva Spikevax XBB.1.5.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost cjepiva Spikevax XBB.1.5 može biti niža u osoba koje su imunokompromitirane. U takvim slučajevima trebate nastaviti pridržavati se fizičkih mjera opreza u cilju sprječavanja bolesti COVID-19. Pored toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju biti cijepjene kako je prikladno. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim individualnim preporukama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku prije nego što primite ovo cjepivo. Još nisu dostupni podaci o primjeni cjepiva Spikevax XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim cjepivom Spikevax (izvorni) tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja

tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nije opažen povećan rizik od pobačaja. Kako se razlike između ova dva cjepiva odnose samo na protein šiljka u cjepivu i nema klinički značajnih razlika, Spikevax XBB.1.5 može se koristiti tijekom trudnoće.

Još nisu dostupni podaci o korištenju cjepiva Spikevax XBB.1.5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad. Podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja cjepivom Spikevax (izvorni) ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi.

Spikevax XBB.1.5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se osjećate loše nakon cijepljenja. Pričekajte dok djelovanje cjepiva ne oslabi prije nego što vozite ili upravljate strojevima.

Spikevax XBB.1.5 sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Spikevax XBB.1.5

Tablica 1. Doziranje cjepiva Spikevax XBB.1.5

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena i bez infekcije virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Dvije doze, svaka od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Primijenite drugu dozu 28 dana nakon prve doze. Ako je dijete već primilo jednu dozu nekog cjepiva Spikevax, potrebno je primijeniti jednu dozu cjepiva Spikevax XBB.1.5 kako bi se dovršilo cijepljenje s dvije doze.
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena ili s infekcijom virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Cjepivo Spikevax XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.
Djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepljene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	
Osobe u dobi od 65 godina i starije	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	Jedna dodatna doza može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Tablica 2. Doziranje cjepiva Spikevax XBB.1.5 u imunokompromitiranih osoba

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena	Dvije doze od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Treću dozu može se dati teško imunokompromitiranim osobama najmanje 28 dana nakon druge doze.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Dodatnu dozu(e) prikladnu za dob može se sukladno procjeni liječnika primijeniti teško imunokompromitiranim osobama najmanje 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19, pri čemu treba uzeti u obzir kliničko stanje te osobe.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepjene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam cjepivo u mišić (intramuskularna injekcija) nadlaktice.

Nakon svake injekcije cjepiva liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas najmanje **15 minuta** radi moguće pojave znakova alergijske reakcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako dobijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- osjećate nesvjesticu ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usnica, lica ili grla
- koprivnjaču ili osip
- mučninu ili povraćanje
- bol u želucu

Ako dobijete druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

Vrlo često (može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- oticanje/osjetljivost ispod pazuha
- smanjen tek (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- razdražljivost/plač (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)

- glavobolju
- pospanost (uočeno u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina)
- mučninu
- povraćanje
- bol u mišićima, bol u zglobovima i ukočenost
- bol ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo na mjestu primjene injekcije (koje se katkad može pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)
- osjećaj jakog umora
- zimicu
- vrućicu

Često (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- osip
- osip ili koprivnjaču na mjestu primjene injekcije (od kojih se neki mogu pojaviti približno 9 do 11 dana nakon primjene injekcije)

Manje često (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- svrbež na mjestu primjene injekcije
- omaglica
- bol u trbuhu
- izdignut osip koji svrbi (urtikarija) (koji se može pojaviti od vremena injiciranja sve do približno dva tjedna nakon injiciranja)

Rijetko (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)

- prolazno jednostrana slabost lica (Bellova paraliza)
- oticanje lica (oticanje lica može se dogoditi u osoba koje su u području lica primile injekcije preparata u kozmetičke svrhe)
- smanjen osjet dodira ili smanjen osjet
- neobičan osjećaj na koži, kao što su trnci ili mravinjanje (parestezija)

Vrlo rijetko (može se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba)

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu.

Učestalost nepoznata

- teške alergijske reakcije praćene poteškoćama s disanjem (anafilaksija)
- reakcija povećane osjetljivosti ili netolerancije imunosnog sustava (preosjetljivost)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta ili „bikovo oko” s tamno crvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).
- jako oticanje uda u koji ste primili cjepivo
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)
- osip izazvan vanjskim podražajem poput jačeg trljanja, grebanja ili pritiska na kožu (mehanička urtikarija)
- izdignuti osip koji svrbi i traje duže od šest tjedana (kronična urtikarija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva

5. Kako čuvati Spikevax XBB.1.5

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Informacije o čuvanju, isteku valjanosti te uporabi i rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spikevax XBB.1.5 sadrži

Tablica 3. Sastav prema vrsti spremnika

Jačina	Spremnik	Doza (Doze)	Sastav
Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju	Višedozna bočica od 2,5 ml	5 doza od 0,5 ml ili najviše 10 doza od 0,25 ml	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM- 102). Jedna doza (0,25 ml) sadrži 25 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM- 102).
Spikevax XBB.1.5 50 µg disperzija za injekciju	Jednodozna bočica od 0,5 ml	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM- 102).
Spikevax XBB.1.5 50 µg disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Napunjena štrcaljka	1 doza od 0,5 ml Samo za jednokratnu primjenu	Jedna doza (0,5 ml) sadrži 50 mikrograma andusomerana, mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 (modificiranih nukleozida) (u nanočesticama lipida SM- 102).

Andusomeran je jednolančana, glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5' kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5), dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica.

Drugi sastojci su SM-102, (heptadekan-9-il 8-{{2-hidroksietil}[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoat), kolesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamolklorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, saharoza, voda za injekcije.

Kako Spikevax XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju

Spikevax XBB.1.5 bijela je do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u višedoznoj staklenoj bočici, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapičom.

Veličina pakiranja: 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 2,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju

Spikevax XBB.1.5 bijela je do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u jednodoznoj staklenoj bočici, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* plastičnom kapičom.

Veličine pakiranja:

1 jednodozna bočica

10 jednodoznih bočica.

Jedna bočica sadrži 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Spikevax XBB.1.5 bijela je do gotovo bijela disperzija koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (cikloolefinski polimer), s čepom klipa i kapičom vrha štrcaljke (bez igle).

Napunjene štrcaljke pakirane su u 1 prozirnomo blisteru koji sadrži 1 napunjenu štrcaljku ili 5 prozirnih blistera od kojih svaki sadrži po 2 napunjene štrcaljke.

Veličine pakiranja:

1 napunjena štrcaljka

10 napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Španjolska

Proizvođači

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703. San Sebastián de los Reyes
Madrid
Španjolska

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Španjolska

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Španjolska

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

Italia

Tel: 800 928 007

Κύπρος

Τηλ: 80091080

Latvija

Tel: 80 005 898

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Skenirajte kôd mobilnim uređajem kako biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.



Ili posjetite URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml disperzija za injekciju (višedozne bočice s plavom *flip-off* kapicom)

Spikevax XBB.1.5 treba primijeniti obučeni zdravstveni radnik.

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati.

Cjepiva je prije primjene potrebno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.

Cjepivo Spikevax XBB.1.5 bijela je do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Nemojte primjenjivati cjepivo ako je promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.

Bočice se čuvaju u zamrzivaču na temperaturi od -50 °C do -15 °C.

Iz jedne višedozne bočice može se izvući pet (5) doza (svaka od 0,5 ml) ili najviše deset (10) doza (svaka od 0,25 ml).

Po mogućnosti, probijte čep svaki put na drugom mjestu.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax XBB.1.5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za te formulacije.

Svaku višedoznu bočicu prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku (tablica 4). Kada se bočica odmrzava u hladnjaku, potrebno je omogućiti da prije davanja odstoji na sobnoj temperaturi 15 minuta.

Tablica 4. Upute za odmrzavanje višedoznih bočica prije primjene


Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Višedozna bočica	2° – 8°C	2 sata i 30 minuta	15 °C – 25 °C	1 sat

Upute nakon odmrzavanja

Neotvorena bočica

Maksimalno trajanje

- 30 dana** Hladnjak unutar roka od 9 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C
- 14 dana** Hladnjak unutar roka od 12 mjeseci od 2 °C do 8 °C
- 24 sata** Čuvanje na hladnom do sobne temperature od 8 °C do 25 °C




Nakon izvlačenja prve doze

Maksimalno trajanje

19 sati U hladnjaku ili na sobnoj temperaturi

Bočicu treba držati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Zabilježite datum i vrijeme bacanja na naljepnicu bočice.

Bočicu bacite 19 sati nakon izvlačenja prve doze.



Svaku dozu cjepiva izvučite iz bočice koristeći novu sterilnu iglu i štrcaljku za svaku injekciju kako bi se spriječio prijenos uzročnika zaraznih bolesti s jedne osobe na drugu.
Dozu u štrcaljki treba upotrijebiti odmah.

Nakon prvog uvođenja igle u bočicu radi izvlačenja prve doze, cjepivo se mora upotrijebiti odmah i baciti nakon 19 sati.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

NIKADA nemojte ponovno zamrzavati odmrznuo cjepivo

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju (jednodozna bočica)

Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Ne tresti niti razrjeđivati. Lagano zavrtite bočicu nakon odmrzavanja i prije izvlačenja.

Provjerite ima li bočica plavu *flip-off* kapicu i je li naziv cjepiva Spikevax XBB.1.5. Ako bočica ima plavu *flip-off* kapicu i naziv cjepiva Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Prije uporabe odmrznite svaku jednodoznu bočicu prema uputama u nastavku. Svaka jednodozna bočica ili kutija koja sadrži 10 bočica može se odmrzavati u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 5).

Tablica 5. Upute za odmrzavanje jednodoznih bočica i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku)	Trajanje odmrzavanja	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi)	Trajanje odmrzavanja
Jednodozna bočica	2 °C do 8 °C	45 minuta	15 °C do 25 °C	15 minuta
Kutija	2 °C do 8 °C	1 sat 45 minuta	15 °C do 25 °C	45 minuta

Ako se bočice odmrzavaju na 2°C do 8°C, svakoj bočici potrebno je omogućiti približno 15 minuta na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) prije davanja.

Spikevax XBB.1.5 50 mikrograma disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ne tresti niti razrjeđivati sadržaj napunjene štrcaljke.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Cjepivo je spremno za uporabu nakon odmrzavanja.

Iz svake napunjene štrcaljke može se primijeniti jedna (1) doza od 0,5 ml.

Cjepivo Spikevax XBB.1.5 isporučuje se u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (bez igle) koja sadrži 0,5 ml (50 mikrograma andusomerana) mRNA i prije primjene se mora odmrznuti.

Tijekom čuvanja izloženost sobnom osvjetljenju svedite na najmanju moguću mjeru te izbjegavajte izloženost izravnoj sunčevoj i ultraljubičastoj svjetlosti.

Svaku napunjenu štrcaljku prije primjene treba odmrznuti prema uputama u nastavku. Štrcaljke se mogu odmrzavati u blisterima (svaki blister sadrži jednu ili dvije napunjene štrcaljke, ovisno o veličini pakiranja) ili u samoj kutiji, u hladnjaku ili na sobnoj temperaturi (tablica 6).

Tablica 6. Upute za odmrzavanje Spikevax XBB.1.5 napunjenih štrcaljki i kutija prije uporabe

Pakiranje	Upute za odmrzavanje i trajanje odmrzavanja			
	Temperatura odmrzavanja (u hladnjaku) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)	Temperatura odmrzavanja (na sobnoj temperaturi) (°C)	Trajanje odmrzavanja (minute)
Napunjena štrcaljka u blisteru	2 – 8	55	15 – 25	45
Kutija	2 – 8	155	15 – 25	140

Provjerite je li naziv cjepiva na napunjenoj štrcaljki Spikevax XBB.1.5. Ako je naziv cjepiva Spikevax 50 mikrograma, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ili Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

Upute za rukovanje napunjenim štrcaljkama

- Svaku napunjenu štrcaljku treba ostaviti da stoji na sobnoj temperaturi (15 °C do 25 °C) 15 minuta prije primjene.

- Ne tresti.
- Prije primjene napunjenu štrcaljku treba pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Cjepivo Spikevax XBB.1.5 bijela je do gotovo bijela disperzija. Može sadržavati bijele ili prozirne čestice koje su dio cjepiva. Ne primjenjivati ako je cjepivo promijenilo boju ili ako sadrži bilo kakve drugačije čestice.
- Igle ne dolaze priložene u kutijama s napunjenim štrcaljkama.
- Primijeniti sterilne igle odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanje).
- Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja.
- Pričvrstiti iglu zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku.
- Poklopac igle skinuti tek kada je sve spremno za primjenu.
- Cijelu dozu primijenite intramuskularno.
- Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Doziranje i raspored

Tablica 7. Doziranje cjepiva Spikevax XBB.1.5

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena i bez infekcije virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Dvije doze, svaka od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Primijenite drugu dozu 28 dana nakon prve doze. Ako je dijete već primilo jednu dozu cjepiva Spikevax, potrebno je primijeniti jednu dozu cjepiva Spikevax XBB.1.5 kako bi se dovršilo cijepljenje s dvije doze.
Djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena ili s infekcijom virusom SARS-CoV-2 u anamnezi	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Cjepivo Spikevax XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.
Djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepjene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	
Osobe u dobi od 65 godina i starije	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	Jedna dodatna doza može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Tablica 8. Doziranje cjepiva Spikevax XBB.1.5 u imunokompromitiranih osoba

Dob	Doza	Dodatne preporuke
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno necijepljena	Dvije doze od 0,25 ml, primijenjene intramuskularno*	Treću dozu može se dati teško imunokompromitiranim osobama najmanje 28 dana nakon druge doze.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine, prethodno cijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	Dodatnu dozu(e) prikladnu za dob može se sukladno procjeni liječnika primijeniti teško imunokompromitiranim osobama najmanje 2 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19, pri čemu treba uzeti u obzir kliničko stanje te osobe.
Imunokompromitirana djeca u dobi od 5 do 11 godina, prethodno cijepljena ili necijepljena	Jedna doza od 0,25 ml, primijenjena intramuskularno*	
Imunokompromitirane osobe u dobi od 12 godina i starije, prethodno cijepjene ili necijepljene	Jedna doza od 0,5 ml, primijenjena intramuskularno	

* Nemojte upotrijebiti jednodoznu bočicu ili napunjenu štrcaljku za davanje djelomičnog volumena od 0,25 ml.

Kao i za sva cjepiva koja se ubrizgavaju, odgovarajuće liječenje i nadzor moraju uvijek biti odmah dostupni u slučaju pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva Spikevax XBB.1.5.

Zdravstveni radnik treba motriti osobe najmanje 15 minuta nakon cijepjenja.

Nema podataka za procjenu istodobne primjene cjepiva Spikevax XBB.1.5 s drugim cjepivima. Spikevax XBB.1.5 se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima u istoj štrcaljki.

Primjena

Cjepivo se mora primijeniti intramuskularno. Preferirano mjesto je deltoidni mišić nadlaktice. Cjepivo nemojte primijeniti intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Primjena

Nakon odmrzavanja i prije svakog izvlačenja doze nježno zavrtite bočicu. Cjepivo je spremno za primjenu kad se odmrzne. **Nemojte ga tresiti niti razrjeđivati.**

Svaku dozu prije primjene pregledajte kako biste:

potvrdili da je tekućina u bočici i štrcaljki **bijele do gotovo bijele boje**

provjerili volumen u štrcaljki

Cjepivo može sadržavati bijele ili prozire čestice povezane s cjepivom.

U slučaju pogrešne doze ili promjene boje i prisutnosti drugačijih čestica, nemojte primjenjivati cjepiva.



Napunjene štrcaljke

Koristite sterilnu iglu odgovarajuće veličine za intramuskularnu injekciju (21 G ili tanju). Držeći štrcaljku tako da je kapica vrha štrcaljke okrenuta prema gore, uklonite kapicu okrećući je u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu sve dok kapica ne popusti. Uklonite kapicu polaganim, ujednačenim pokretom. Izbjegavajte potezati kapicu za vrijeme okretanja. Pričvrstite iglu zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok nije odgovarajuće pričvršćena na štrcaljku. Poklopac igle skinite tek kada je sve spremno za primjenu. Cijelu dozu primijenite intramuskularno. Nakon primjene bacite štrcaljku. Štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za elasomeran (Spikevax), elasomeran/imelasomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) i andusomeran (Spikevax XBB.1.5), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o kroničnoj urtikariji dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući slučajeve s uskom vremenskom povezanošću, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između elasomerana, elasomerana/imelasomerana, elasomerana/davesomerana i andusomerana i kronične urtikarije. PRAC je zaključio da je u skladu s tim potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže elasomeran, elasomeran/imelasomeran, elasomeran/davesomeran i andusomeran.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za elasomeran (Spikevax), elasomeran/imelasomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) i andusomeran (Spikevax XBB.1.5), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) elasomeran (Spikevax), elasomeran/imelasomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), elasomeran/davesomeran (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5) i andusomeran (Spikevax XBB.1.5) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.