

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма/50 микрограма)/ml инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблица 1. Качествен и количествен състав на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

	Опаковка	Доза(и)	Състав за доза	
	Многодозов флакон 2,5 ml (синьо отчупващо се капаче)	5 дози по 0,5 ml всяка	Една доза (0,5 ml) съдържа 25 микрограма елазомеран и 25 микрограма имелазомеран, иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).	
	Многодозов флакон 5 ml vial (синьо отчупващо се капаче)	10 дози по 0,5 ml всяка		

Елазомеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използването на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодираща вирусния шипов (S) протеин на SARS-CoV-2.

Имелазомеран съдържа иРНК, 5'-кепирана, кодираща пълноверижен, кодон-оптимизиран вариант със стабилизирана конформация преди фузията (K983P и V984P) на шиповия (S) гликопротеин на SARSCoV-2 (вариант Omicron, B.1.1.529).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия

Бяла до почти бяла дисперсия (рН: 7,0 – 8,0)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е предназначена за активна имунизация за превенция на COVID-19, причинен от SARS-CoV-2, при лица на 12 и повече години, които вече са получили поне курс на първична ваксинация срещу COVID-19 (вж. точки 4.2 и 5.1).

Употребата на тази ваксина трябва да бъде в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е 0,5 ml, приложена интрамускулно.

Между прилагането на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и последната предходна доза ваксина срещу COVID-19 трябва да има интервал от най-малко 3 месеца.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 е показана само за лица, които преди това са получили поне курс на първична ваксинация срещу COVID-19.

За подробности относно курса на първична ваксинация при възраст 12 и повече години, моля, вижте Кратката характеристика на продукта за Spikevax 0,2 mg/ml инжекционна дисперсия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага интрамускулно. За предпочитане е в делтоидния мускул в горната част на ръката.

Не прилагайте тази ваксина интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва с други ваксини или лекарствени продукти в същата спринцовка.

За предпазни мерки, които трябва да се вземат преди прилагане на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата със и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват

Свърхчувствителност и анафилаксия

Има съобщения за анафилаксия при лица, получили Spikevax (оригинална). Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилаклична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Последващите дози на ваксината не трябва да се поставят на онези, които са получили анафилаксия при първата доза на Spikevax (оригинална).

Миокардит и перикардит

Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация със Spikevax (оригинална).

Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората доза, в сравнение с първата доза, и по-често при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.8). Профилът на риска изглежда е сходен при втората и третата доза.

Наличните данни показват, че протичането на миокардит и перикардит след ваксинацията не се различава от това при миокардит или перикардит като цяло.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност

Реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или такива, свързани със стрес, могат да се появят във връзка с ваксинацията като психогенен отговор към инжектирането с игла. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се избегне нараняване при прилошаване.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или леко повишена температура не трябва да забавя ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага внимателно при лица на антикоагулантна терапия или такива с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (например хемофилия), тъй като при тези лица може да се появи кървене или образуване на синини след интрамускулното приложение.

Обостряне на синдрома на нарушена капилярна пропускливост (CLS)

Съобщени са няколко случая на обостряне на синдрома на нарушена капилярна пропускливост през първите дни след ваксинация със Spikevax (оригинална). Медицинските специалисти трябва да са наясно с признаците и симптомите на CLS, за да разпознаят незабавно и да лекуват

състоянието. При лица с анамнеза за CLS планирането на ваксинацията трябва да се направи съвместно със съответните медицински експерти.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително такива, които получават имunosупресивна терапия. Ефикасността на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 може да бъде по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата

Продължителността на осигурената от ваксината защита е неизвестна, тъй като тя все още се установява от текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината

Лицата може да не бъдат напълно защитени до 14-ия ден след поставяне на втората доза. Както при всички ваксини, ваксинацията със Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 може да не осигури защита на всички реципиенти на ваксината.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,5 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не е проучвано съпътстващото приложение на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 с други ваксини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни за употребата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 по време на бременност.

Големият обем от данни обаче, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани със Spikevax (оригинална) по време на втория и третия триместър, не показва увеличение на случаите на бременност с нежелан изход от бременността. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като разликите в продуктите са ограничени до последователността на шиповия протеин и няма клинично значими разлики в реактогенността, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 може да се използва по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни за употребата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 по време на кърмене.

Не са очакват обаче ефекти при новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмещата жена е незначителна. Данни от наблюдения при жени, които кърмят след ваксинацията със Spikevax (оригинална), не показват риск от нежелани ефекти при новородени/кърмачета. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат все пак временно да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Участници на възраст 18 и повече години

Безопасността на Spikevax (оригинална) е оценена в текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване Фаза 3, провеждащо се в САЩ, включващо 30 351 участници на възраст 18 и повече години, които са получили поне една доза от Spikevax (оригинална) (n=15 185) или плацебо (n=15 166) (NCT04470427). По време на ваксинацията средната възраст на популацията е 52 години (диапазон от 18 до 95); 22 831 (75,2%) от участниците са на възраст от 18 до 64 години и 7 520 (24,8%) от участниците са на възраст 65 и повече години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране (92%), умора (70%), главоболие (64,7%), миалгия (61,5%), артралгия (46,4%), втрисане (45,4%), гадене/повръщане (23%), аксиларно подуване/болезненост (19,8%), треска (15,5%), подуване на мястото на инжектиране (14,7%) и зачервяване (10%). Нежеланите реакции обикновено са леки или умерени по интензитет и отшумяват за няколко дни след ваксинацията. Малко по-ниска честота на събития на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Като цяло някои нежелани реакции се срещат по-често в по-младите възрастови групи: честотата на аксиларно подуване/болезненост, умора, главоболие, миалгия, артралгия, втрисане, гадене/повръщане и повишена температура е по-висока при хора на възраст от 18 до < 65 години отколкото при тези на възраст 65 години и повече. По-често се съобщават локални и системни нежелани реакции след доза 2 отколкото след доза 1.

Юноши на възраст от 12 до 17 години

Данни за безопасност на Spikevax (оригинална) при юноши са събрани в текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване фаза 2/3, провеждащо се в САЩ, включващо 3 726 участници на възраст от 12 до 17 години, които са получили поне една доза Spikevax (оригинална) (n=2 486) или плацебо (n=1 240) (NCT04649151). Демографските характеристики са сходни между участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и тези, които са получили плацебо.

Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст от 12 до 17 години са болка на мястото на инжектиране (97%), главоболие (78%), умора (75%), миалгия (54%), втрисане (49%), аксиларно подуване/болезненост (35%), артралгия (35%), гадене/повръщане (29%), подуване на мястото на инжектиране (28%), еритем на мястото на инжектиране (26%) и повишена температура (14%).

Деца на възраст от 6 до 11 години

Данни за безопасност на Spikevax (оригинална) при деца са събрани в текущо рандомизирано, заслепено за наблюдателя, клинично проучване фаза 2/3 в две части, провеждащо се в САЩ и Канада (NCT04796896). Част 1 е открита фаза на проучването за безопасност, избор на доза и имуногенност, и е включвала 380 участници на възраст от 6 до 11 години, които са получили поне 1 доза (0,25 ml) Spikevax (оригинална). Част 2 е плацебо-контролираната фаза за безопасност и е включвала 4 016 участници на възраст от 6 до 11 години, които са получили поне една доза (0,25 ml) Spikevax (оригинална) (n=3 012) или плацебо (n=1 004). Участници от Част 1 не са участвали в Част 2. Демографските характеристики са сходни при участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и тези, които са получили плацебо.

Най-честите нежелани реакции при участници на възраст от 6 до 11 години след приложение на първичната серия на ваксинация са болка на мястото на инжектиране (98,4%), умора (73,1%), главоболие (62,1%), миалгия (35,3%), втрисане (34,6%), гадене/повръщане (29,3%), аксиларно подуване/болезненост (27,0%), повишена температура (25,7%), еритем на мястото на инжектиране (24,0%), подуване на мястото на инжектиране (22,3%) и артралгия (21,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции от клинични проучвания и от постмаркетинговия опит при лица на 6 и повече години

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на данните, генерирани в плацебо-контролирано клинично проучване при 30 351 възрастни ≥ 18 години, друго плацебо-контролирано клинично проучване с 3 726 юноши на възраст от 12 до 17 години, друго клинично проучване с 4 002 деца на възраст от 6 до 11 години и по време на постмаркетинговия опит.

Съобщените нежелани реакции са изброени според следната конвенция за честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността (Таблица 2).

Таблица 2: Нежелани реакции от клинични проучвания на Spikevax (оригинална) и от постмаркетинговия опит при лица на 6 и повече години

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана(и) реакция(и)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Лимфаденопатия*
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилаксия Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност
	Редки	Остра периферна лицева парализа** Хипоестезия Парестезия
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит
		Перикардит
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене/повръщане
	Чести	Диария
	Нечести	Болка в корема***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране Умора Втрисане Пирексия Подуване на мястото на инжектиране Еритем на мястото на инжектиране
		Чести
	Нечести	Пруритус на мястото на инжектиране
	Редки	Подуване на лицето*****
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник

*Лимфаденопатия е била установена като аксиларна лимфаденопатия от същата страна на мястото на инжектиране. В някои случаи са засегнати и други лимфни възли (напр. шийни, надключични).

**В рамките на периода на проследяване на безопасността се съобщава за остра периферна лицева парализа при трима участници в групата на Spikevax (оригинална) и при един участник в групата на плацебо. Появата при участниците в групата на ваксината настъпва след 22, 28 и 32 дни след ваксинацията с доза 2.

*** Болка в корема е наблюдавана в педиатричната популация (на възраст от 6 до 11 години): 0,2% в групата на Spikevax (оригинална) и 0% в групата на плацебо.

***Медианата на времето до поява е 9 дни след първата инжекция и 11 дни след втората инжекция. Медианата на продължителността е 4 дни след първата инжекция и 4 дни след втората инжекция.

****Има две сериозни нежелани събития на подуване на лицето при реципиенти на ваксината с анамнеза за инжектиране на дермални филтри. Появата на подуването е съобщена съответно в Ден 1 и Ден 3 от деня на ваксинацията.

Реактогенността и профилът на безопасност при 343 участници, получаващи Spikevax (оригинална), които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е съпоставима с тази на участници, серонегативни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Участници на възраст 18 и повече години (бустер доза)

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax (оригинална) са оценени в едно текущо фаза 2, рандомизирано, заслепено за наблюдателя, плацебо-контролирано, проучване за потвърждаване на дозата при участници на възраст 18 години и повече (NCT04405076). В това проучване 198 участници са получили две дози (0,5 ml, 100 микрограма през 1 месец) от първичната серия на ваксинация със Spikevax (оригинална). В открита фаза на това проучване 167 от тези участници са получили единична бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма) най-малко 6 месеца след получаване на втората доза от първичната серия на ваксинация. Търсеният профил на нежелани реакции за бустер дозата (0,25 ml, 50 микрограма) е бил подобен на този след втората доза в първичната серия на ваксинация.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (бустер доза)

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 се оценяват в провеждащо се в момента открито проучване фаза 2/3 при участници на възраст 18 и повече години (mRNA-1273-P205). В това проучване 437 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, а 377 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax (оригинална).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 има профил на реактогенност, подобен на този на Spikevax (оригинална) бустер, прилаган като втора бустер доза. Честотата на нежеланите реакции след имунизация със Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 също е подобна или по-ниска в сравнение с тази при първата бустер доза Spikevax (оригинална) (50 микрограма) и сравнима с втората доза от първичната серия със Spikevax (оригинална) (100 микрограма). Не са установени нови сигнали във връзка с безопасността.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация със Spikevax (оригинална) е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Spikevax (оригинална). Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 1,316 (95% CI 1,299 — 1,333) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12 до 29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза са наблюдавани 1,88 (95% CI 0,956 – 2,804) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#) и да включат партиден номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, други вирусни ваксини, АТС код: J07BX03

Механизъм на действие

Spikevax (елазомеран) и Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (елазомеран/имелазомеран) съдържат иРНК, включена в липидни наночастици. иРНК кодира пълноверижан шипов протеин на SARS-CoV-2, модифициран с 2 пролинови замествания в областта на хептадното повторение 1 (S-2P), за стабилизиране на шиповия протеин в префузионна конформация. След интрамускулна инжекция клетките на мястото на инжектиране и дрениращите лимфни възли поемат липидните наночастици, като ефективно доставят иРНК секвенцията в клетките за транслация във вирусен протеин. Доставената иРНК не навлиза в клетъчното ядро и не взаимодейства с генома, не се репликира и се експресира временно основно в дендритни клетки и макрофаги в субкапсуларните синуси. Експресираният, свързан с мембраната шипов протеин на SARS-CoV-2 се разпознава след това от имунните клетки като чужд антиген. Това предизвиква както Т-клетъчен, така и В-клетъчен отговор с образуване на неутрализиращи антитела, което може да допринесе за защитата срещу COVID-19.

Клинична ефикасност

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 50 микрограма)

Безопасността, реактогенността и имуногенността на бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 се оценяват в провеждащо се в момента открито проучване фаза 2/3 при участници на възраст 18 и повече години (mRNA-1273-P205). В това проучване 437 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, а 377 участници са получили 50 микрограма бустер доза Spikevax (оригинална).

Проучване P205 Част G оценява безопасността, реактогенността и имуногенността на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, когато се прилага като втора бустер доза при възрастни, които преди това са получили 2 дози Spikevax (оригинална) (100 микрограма) като курс на първична ваксинация и бустер доза Spikevax оригинална (50 микрограма) най-малко 3 месеца преди включването. В P205 Част F участниците в проучването са получили Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 микрограма) като втора бустер доза, а групата от Част F служи като група с компаратор в рамките на проучването, която е предходна по отношение на групата, получаваща Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

В това проучване първичният анализ за имуногенност се основава на група за първичен анализ за имуногенност, която включва участници без данни за инфекция със SARS-CoV-2 на изходното ниво (преди бустер доза). При първичния анализ изчисленият при първоначалната оценка среден геометричен титър (GMT) на неутрализиращи антитела на SARS-CoV-2 и съответстващ 95% CI е съответно 6422,3 (5990,1, 6885,7) и 5286,6 (4887,1, 5718,9) 28 дни след

бустер дози на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и Spikevax (оригинална). Този GMT представлява съотношението между отговора на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 спрямо Spikevax (оригинална) срещу родовия щам SARS COV -2 (D614G). GMR (97,5% CI) е 1,22 (1,08, 1,37), като отговаря на предварително зададения критерий за неинфериорност (долна граница 97,5% CI $\geq 0,67$).

Изчислените GMT в ден 29 на неутрализиращите антитела срещу Omicron, BA.1 са 2479,9 (2264,5, 2715,8) и 1421,2 (1283,0, 1574,4) съответно в групата на Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 и групата с бустер доза Spikevax (оригинална), а GMR (97,5% CI) е 1,75 (1,49, 2,04), което отговаря на предварително определения критерий за супериорност (долна граница на CI >1).

Клинична ефикасност при възрастни

Проучването при възрастни е рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване фаза 3 (NCT04470427), което изключва имунокомпрометирани лица или такива, получавали имunosупресори в рамките на последните 6 месеца, както и бременни или такива с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2. Участници със стабилно HIV-заболяване не са изключени. Противогрипни ваксини е можело да се прилагат 14 дни преди или 14 дни след която и да е доза от Spikevax (оригинална). От участниците също така се е изисквало да има най-малко интервал от 3 месеца от прилагане на кръвни продукти/плазма или имуноглобулини до включването в проучването, за да получат плацебо или Spikevax (оригинална).

Проследени са общо 30 351 участници с медиана 92 дни (диапазон: 1-122) за развитието на болестта COVID-19.

Популацията за първичен анализ на ефикасността (наричана „популация по протокол“ или „PPS“), включва 28 207 участници, които са получили или Spikevax (оригинална) (n=14 134), или плацебо (n=14 073) и имат отрицателен статус за наличие на SARS-CoV-2 на изходно ниво. PPS популацията на проучването включва 47,4% жени, 52,6% мъже, 79,5% бели, 9,7% афроамериканци, 4,6% азиатци и 6,2% други. 19,7% от участниците са с испански или латиноамерикански произход. Медианата на възрастта на участниците е 53 години (диапазон 18-94). Допуска се диапазон на прилагане на втората доза (планирана за ден 29) от -7 до +14 дни за включване в PPS. 98% от реципиентите на ваксината, получили втората доза 25 до 35 дни след доза 1 (от -3 до +7 дни от интервала от 28 дни).

Случаите на COVID-19 са потвърдени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (RT PCR) и от клинична арбитражна комисия. Ефикасността на ваксината общо и по основни възрастови групи е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Анализ на ефикасността на ваксината: потвърден COVID-19[#], независимо от тежестта, с начало 14 дни след 2^{рата} доза – популация по протокол

Възрастова група (години)	Spikevax (оригинална)			Плацебо			% Ефикасност на ваксината (95% ДИ)*
	Участници N	Случаи на COVID-19 n	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогодиш и	Участници N	Случаи на COVID-19 n	Честота на COVID-19 на 1 000 човекогодиш и	
Общо (318)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
18 до <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
³ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)

³ 65до<75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
³ 75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

#COVID-19: симптоматичен COVID-19, изискващ положителен резултат от RT-PCR и най-малко 2 системни симптома или 1 респираторен симптом. Случаи, започващи 14 дни след 2^{ра} доза.

*Ефикасност на ваксината и 95% доверителен интервал (ДИ) от стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

**ДИ не е коригиран за множественост. Коригирани за множественост статистически анализи са правени в междинен анализ на по-малко случаи на COVID-19, които не са съобщени тук.

Сред всички участници в PPS не са съобщени случаи на тежък COVID-19 в групата на ваксина в сравнение с 30 от 185 (16%) случая, съобщени в групата на плацебо. От 30-те участници с тежко заболяване, 9 са хоспитализирани, 2-ма от тях са приети в интензивно отделение. По-голямата част от останалите тежки случаи са изпълнили само критерия кислородна сатурация (SpO₂) за тежко заболяване ($\leq 93\%$ при стайна температура).

Ефикасността на Spikevax (оригинална) да предпазва от COVID-19, независимо от предишна инфекция със SARS-CoV-2 (установена серологично на изходно ниво и изследване на назофарингеална проба с тампон) от 14 дни след Доза 2 е 93,6% (95% доверителен интервал, 88,6; 96,5%).

В допълнение, анализи на подгрупите на първичната крайна точка за ефикасност показват сходна оценка за ефикасност по пол, етнически групи и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежък COVID-19.

Клинична ефикасност при юноши на възраст от 12 до 17 години

Проучването при юноши е текущо рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя клинично проучване фаза 2/3 (NCT04649151) за оценка на безопасността, реактогенността и ефикасността на Spikevax (оригинална) при юноши на възраст от 12 до 17 години. Участниците с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2 са изключени от проучването. Общо 3 732 участници са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат 2 дози Spikevax (оригинална) или плацебо, физиологичен разтвор, с интервал между дозите 1 месец.

Извършен е вторичен анализ на ефикасността при 3 181 участници, които са получили 2 дози Spikevax (оригинална) (n=2 139) или плацебо (n=1 042) и са имали отрицателен изходен статус по отношение на SARS-CoV-2, в популацията по протокол. Между участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и тези, които са получили плацебо, няма забележими разлики в демографските данни или предшестващите заболявания.

COVID-19 е дефинирано като симптоматично COVID-19, изискващо положителен резултат от RT PCR и най малко 2 системни симптома или 1 респираторен симптом; случаи, започващи 14 дни след втората доза.

Има нула симптоматични случая на COVID 19 в групата на Spikevax (оригинална) и 4 симптоматични случая на COVID-19 в групата на плацебо.

Имуногенност при юноши на възраст от 12 до 17 години

Анализ за не по-малка ефикасност, оценяващ титрите на 50% неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 и процента на серологичен отговор 28 дни след доза 2, е проведен в подгрупите за имуногенност на популацията по протокол при юноши на възраст от 12 до 17 години (n=340) в проучването при юноши, както и при участниците на възраст от 18 до 25 години (n=296) в проучването при възрастни. Участниците не са имали имунологични или вирусологични доказателства за предходна инфекция със SARS-CoV-2 на изходно ниво. Средното геометрично съотношение (GMR) на титрите на неутрализиращите антитела при юноши на възраст от 12 до 17 години в сравнение с участниците от 18 до 25 години е 1,08 (95% ДИ: 0,94; 1,24). Разликата в процента на серологичен отговор е 0,2% (95% ДИ: -1,8; 2,4).

Критериите за не по-малка ефикасност (долна граница на 95% ДИ за $GMR > 0,67$ и долна граница на 95% ДИ за разликата в процента на серологичен отговор $> -10\%$) са изпълнени.

Клинична ефикасност при деца на възраст от 6 до 11 години

Педиатричното проучване е текущо, фаза 2/3, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя, клинично проучване за оценка на безопасността, реактогенността и ефективността на Spikevax (оригинална) при деца на възраст от 6 до 11 години в САЩ и Канада (NCT04796896). Участници с известна анамнеза за инфекция със SARS-CoV-2 са били изключени от проучването. Общо 4 011 участници са били рандомизирани в съотношение 3:1 да получат 2 дози Spikevax (оригинална) или плацебо (физиологичен разтвор) през 1 месец.

Вторичен анализ на ефикасността, оценяващ потвърдени случаи на COVID-19, събрани до датата на заключване на данните – 10 ноември 2021 г. е извършен при 3 497 участници, които са получили две дози (0,25 ml в месец 0 и месец 1) или Spikevax (оригинална) (n=2 644), или плацебо (n=853), и са имали отрицателен статус за SARS-CoV-2 на изходно ниво в популацията по протокол (PPS). Между участниците, които са получили Spikevax (оригинална), и онези, които са получили плацебо, не е имало явни разлики в демографските данни.

COVID-19 е определен като симптоматичен COVID-19, изискващ положителни резултати от RT-PCR и най-малко 2 системни симптома или 1 респираторен симптом; случаи, започващи 14 дни след втората доза.

Имало е три случая на COVID-19 (0,1%) в групата на Spikevax (оригинална) и четири случая на COVID-19 (0,5%) в групата на плацебо.

Имуногенност при деца на възраст от 6 до 11 години

Анализ, оценяващ титрите на 50% неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 и процента на серологичен отговор 28 дни след доза 2, е проведен в подгрупа деца на възраст от 6 до 11 години (n=319) в педиатричното проучване и при участници на възраст от 18 до 25 години (n=295) в проучването при възрастни. Участниците не са имали имунологични или вирусологични доказателства за предходна инфекция със SARS-CoV-2 на изходно ниво. Съотношението на средните геометрични титри (GMR) на неутрализиращите антитела при деца на възраст от 6 до 11 години, в сравнение с това при участниците от 18- до 25-годишна възраст, е 1,239 (95% ДИ: 1,072, 1,432). Разликата в процента на серологичен отговор е 0,1% (95% ДИ: -1,9, 2,1). Критериите за не по-малка ефикасност (долна граница на 95% ДИ за $GMR > 0,67$ и долна граница на 95% ДИ за разликата в процента на серологичен отговор $> -10\%$) са изпълнени.

Имуногенност при участници на 18 и повече години – след бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма)

Безопасността, реактогенността и имуногенността на една бустер доза Spikevax (оригинална) са оценени в текущо рандомизирано, заслепено за наблюдателя, плацебо-контролирано проучване фаза 2 за потвърждаване на дозата при участници на 18 и повече години (NCT04405076). В това проучване 198 участници са получили две дози (0,5 ml, 100 микрограма през интервал от 1 месец) от ваксината Spikevax (оригинална) като първична серия. В откритата фаза 149 от тези участници (Набор по протокол) са получили единична бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма) най-малко 6 месеца след приложението на втората доза от първичната серия. Показано е, че единична бустер доза (0,25 ml, 50 микрограма) води до средно геометричнократно увеличение (geometric mean fold rise, GMFR) 12,99 пъти (95% ДИ: 11,04; 15,29) на неутрализиращите антитела от преди приложението на бустер доза до 28 дни след бустер дозата. GMFR на неутрализиращите антитела е 1,53 (95% ДИ: 1,32; 1,77) при сравнение на титъра 28 дни след доза 2 (първична серия) спрямо 28 дни след бустер дозата.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19, при възрастни на 18 и повече години

Безопасността и имуногенността на хетероложен бустер със Spikevax (оригинална) са проучвани в едно иницирано от изследователя проучване със 154 участници. Минималният времеви интервал между първичната серия на ваксинация с векторна или РНК ваксина срещу COVID-19 и бустер доза Spikevax (оригинална), е бил 12 седмици (диапазон: 12 седмици до 20,9 седмици). Дозата, използвана за бустер в това проучване, е била 100 микрограма. Титрите на неутрализиращите антитела, измерени чрез тест за псевдонеутрализация, са били оценени в Ден 1, преди приложение и в Ден 15 и Ден 29 след бустер дозата. Отговор на бустер дозата е бил демонстриран независимо от първичната ваксинация.

Налични са само данни за краткосрочна имуногенност; дългосрочната защита и имунологичната памет не са известни в момента.

Безопасност и имуногенност на седем ваксини срещу COVID-19 като трета доза (бустер) в Обединеното кралство

COV-BOOST е многоцентрово, рандомизирано, иницирано от изследователя проучване фаза 2 на трета доза бустер ваксинация срещу COVID-19 с подгрупа за подробно изследване на имунологията. Участниците са били възрастни на 30 и повече години, в добро физическо здраве (леки до умерени, добре контролирани коморбидности са били разрешени), които са получили две дози или Pfizer–BioNTech, или Oxford–AstraZeneca (първата доза през декември 2020 г., януари 2021 г. или февруари 2021 г.), и са изминали най-малко 84 дни след втората доза до момента на включване. Spikevax (оригинална) е усилила отговорите по отношение на антитела и неутрализация, и е била добре понесена, независимо от първичните серии на ваксинация. Дозата, използвана за бустер в това проучване, е била 100 микрограма. Титрите на неутрализиращите антитела, измерени чрез тест за псевдонеутрализация, са били оценени в Ден 28 след бустер дозата.

Неутрализиращи антитела срещу B.1.617.2 (Делта) вариант преди и след бустер при възрастни

Резултатите от теста за псевдонеутрализация (PsVNA) срещу варианта B.1.617.2 (Делта), определени преди бустер дозата и в Ден 29 след бустер дозата, показват, че приложението на бустер доза Spikevax (оригинална) (0,25 ml, 50 микрограма) при възрастни индуцира 17-кратно повишение на неутрализиращи тела срещу варианта Делта в сравнение с нивата преди бустер дозата (GMFR = 17,28; 95% ДИ: 14,38, 20,77; n=295).

Неутрализиращи антитела срещу варианта B.1.617.2 (Делта) при деца на възраст от 6 до 11 години

Серумни проби от популацията за имуногенност по протокол (n=134) на текущото педиатрично проучване, взети на изходно ниво и в Ден 57, са изследвани чрез PsVNA, на базата на варианта B.1.617.2 (Делта).

При деца на възраст от 6 до 11 години GMFR от изходно ниво до Ден 57 е 81,77 (95% ДИ: 70,38, 95,00) за варианта Delta (измерено чрез PsVNA). Освен това 99,3% от децата са отговаряли на определението за серологичен отговор.

Старческа възраст

Spikevax (оригинална) е изследвана при лица на възраст 6 и повече години, включително 3 768 участници на възраст на 65 и повече години. Ефикасността на Spikevax (оригинална) при участниците в напреднала възраст (≥ 65 години) съответства на тази при по-младите възрастни участници (18-64 години).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Spikevax (оригинална) в една или повече подгрупи на педиатричната популация за превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и настоящата КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Проведени са проучвания за обща токсичност при плъхове (на които са приложени интрамускулно до 4 дози, надвишаващи дозата при хора, веднъж на всеки 2 седмици). Наблюдавани са преходни и обратими оток и еритем на мястото на инжектиране, както и преходни и обратими промени в лабораторните показатели (включително повишаване на еозинофилите, активираното парциално тромбoplastиново време и фибриногена). Резултатите предполагат, че потенциалът за токсичност при хора е нисък.

Генотоксичност/канцерогенност

Проведени са *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност с новия липиден компонент SM-102 на ваксината. Резултатите предполагат, че потенциалът за генотоксичност при хора е много нисък. Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Репродуктивна токсичност

В едно проучване за токсичност на развитието 0,2 ml от ваксина със състав, съдържащ същото количество иРНК (100 µg) и други съставки, включени в единична доза на Spikevax (оригинална) за хора, е приложена на женски плъхове интрамускулно в 4 случая: 28 и 14 дни преди чифтосване и на гестационен ден 1 и 13. Антитяло-отговори срещу SARS-CoV-2 се наблюдават при женските плъхове отпреди чифтосването до края на проучването на 21-вия лактационен ден, както и при фетусите и поколението. В проучването няма свързани с ваксината нежелани ефекти върху фертилитета при женските, бременността, ембриофеталното развитие, развитието на поколението или постнаталното развитие. Липсват данни дали ваксината Spikevax (оригинална) преминава през плацентата или се екскретира в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

SM-102 (хептадекан-9-ил 8-{{2-хидроксиетил}[6-оксо-6-(ундецилокси)хексил]амино} октаноат)
Холестерол
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
1,2-димиристоил-гас-глицеро-3-метоксиполиетиленгликол-2000 (PEG2000 DMG)
Трометамола
Трометамолов хидрохлорид
Оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или да се разрежда.

6.3 Срок на годност

Неотворен многодозов флакон

9 месеца при -50°C до -15°C .

След изваждане от фризера неотвореният флакон с ваксина може да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C , защитен от светлина, максимум за 30 дни. В рамките на този период, за транспортиране могат да се използват до 12 часа при 2°C до 8°C (вж. точка 6.4).

Също е доказана химична и физична стабилност на неотворени флакони с ваксина в продължение на 12 месеца, когато се съхраняват при -50°C до -15°C , **при условие че щом като веднъж бъде размразен и оставен на съхранение при 2°C до 8°C , и е защитен от светлина, неотвореният флакон ще да се използва в рамките на не повече от 14 дни** (вместо 30 дни, както когато се съхранява при -50°C до -15°C за 9 месеца).

Веднъж размразена, ваксината не трябва да се замразява повторно.

Неотворената ваксина може да се съхранява при 8°C до 25°C до 24 часа след изваждане от хладилник.

Пунктирани многодозови флакони

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в продължение на 19 часа след първоначалното пунктиране при 2°C до 25°C (в рамките на периода, позволен за употреба, който е 30 дни или 14 дни съответно и включително 24 часа при 8°C до 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако ваксината не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява замразен при -50°C и -15°C .

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина. За условията на съхранение след размразяване и първо отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Транспортиране на размразени многодозови флакони в течно състояние при температура от 2°C до 8°C

Ако транспортирането при -50°C до -15°C не е възможно, налични са данни, според които е възможно транспортирането на един или повече размразени флакона в течно състояние за период до 12 часа при 2°C до 8°C (в рамките на периода, позволен за употреба, който е 30 дни или 14 дни съответно, при температура 2°C до 8°C). Веднъж размразени и транспортирани в течно състояние при 2°C до 8°C , флаконите не трябва да се замразяват повторно, а да се съхраняват 2°C до 8°C до тяхното използване.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,5 ml или 5 ml дисперсия в многодозов флакон (от стъкло тип I или еквивалентно стъкло, или цикличен олефинов полимер с вътрешно бариерно покритие) със запушалка (хлоробутилов каучук) и синьо отчупващо се пластмасово капаче с обкатка (алуминиева обкатка).

Всеки флакон съдържа 2,5 ml или 5 ml.

Вид опаковка: 10 многодозови флакона

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината трябва да се приготвя и поставя от обучени медицински специалисти при спазване на асептични техники, за да се гарантира стерилност на дисперсията.

Флаконите да се съхраняват замразени между -50°C до -15°C .

Ваксината е готова за употреба след размразяване.

Да не се разклаща или разрежда. Завъртете леко флакона след размразяване и преди всяко изтегляне. Препоръчително е да пробождайте запушалката на различно място всеки път.

Във всеки флакон се съдържа излишък, за да може да се гарантира доставянето на 5 или 10 дози по 0,5 ml, в зависимост от вида на флакона.

Уверете се, че флаконът има синьо отчупващо се капаче и името на продукта е Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ако флаконът е със синьо отчупващо се капаче и името на продукта е Spikevax 0,1 mg/ml инжекционна дисперсия, моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта за този състав.

Желателно е всеки път да пробивате запушалката на различно място.

Във всеки флакон се съдържа излишък, за да може да се гарантира доставянето на 5 или 10 дози по 0,5 ml, в зависимост от вида на флакона.

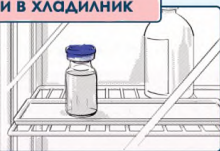
Преди употреба всеки флакон да се размразява

Изображенията на флакони са само с илюстративна цел

2 часа и 30 минути в хладилник

от 2° до 8°C

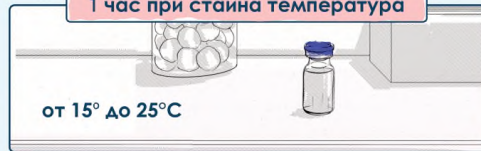
(в рамките на 30-дневния срок на годност при температура от 2°C до 8°C)



ИЛИ

1 час при стайна температура

от 15° до 25°C



Оставете флакона на стайна температура за 15 минути, преди да го приложите

Указания след размразяване

Непунктиран флакон

Максимално време

30*
дни

Хладилник

от 2° до 8°C

24
часа

На студено до стайна температура

от 8° до 25°C



След изтегляне на първата доза

Максимално време

19
часа

Хладилник или стайна температура

Флаконът трябва да се съхранява при температура между 2° и 25°C. Датата и часът на изхвърляне да се запишат на етикета на флакона.



Изхвърлете пунктирания флакон след 19 часа.

*Когато се съхранява в продължение на 12 месеца при температура от -5°C до -15°C, при условие че след размразяване се съхранява при температура от 2°C до 8°C и на място, защитено от светлина, флаконът или предварително попълнената спринцовка трябва да се използва в рамките на максимум 14 дни (вместо 30 дни, когато се съхранява при температура от -5°C до -15°C в продължение на 9 месеца).

Изтегляйте всяка доза ваксина от флакона с помощта на нова стерилна игла и спринцовка за всяка инжекция, за да предотвратите предаването на инфекциозни агенти от едно лице на друго.

Дозата в спринцовката трябва да се използва незабавно.

След като флаконът се пунктира за изтегляне на първата доза, ваксината трябва да се използва незабавно и да се изхвърли след 19 часа.

Всяка неизползвана ваксина или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

НИКОГА не замразявайте повторно размразената ваксина

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 µg/50 µg)/ml инжекционна дисперсия

Прилагане

Завъртайте леко флакона след размразяване и преди всяко изтегляне. Ваксината е готова за приложение след размразяване. **Не разклащайте и не разреждайте.**

Преди инжектиране проверявайте всяка доза, за да:

потвърдите, че течността е **бяла до почти бяла**, както във флакона, така и в спринцовката

се уверите в обема на спринцовката

Ваксината може да съдържа бели или полупрозрачни частици, свързани с продукта.

Ако дозата е неточна или има промяна в цвета и други видими частици, не прилагайте ваксината.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/20/1507/004
EU/1/20/1507/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 6 януари 2021 г.
Дата на последно подновяване: 4 октомври 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.