

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia v naplnenej injekčnej striekačke
 mRNA očkovacia látka proti COVID-19

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tabuľka 1. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Sila	Obal	Dávka (dávkový)	Zloženie na dávku
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia	Viacdávková 2,5 ml injekčná liekovka (modré odklápacie viečko)	5 dávok po 0,5 ml alebo 10 dávok po 0,25 ml	Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 25 mikrogramov elazomeranu a 25 mikrogramov imelazomeranu, mRNA očkovacej látky proti COVID-19 (modifikovaný nukleozid) (zapuzdrená do lipidových nanočastíc).
	Viacdávková 5 ml injekčná liekovka (modré odklápacie viečko)	10 dávok po 0,5 ml alebo 20 dávok po 0,25 ml	Jedna dávka (0,25 ml) obsahuje 12,5 mikrogramov elazomeranu a 12,5 mikrogramov imelazomeranu, mRNA očkovacej látky proti COVID-19 (modifikovaný nukleozid) (zapuzdrená do lipidových nanočastíc).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia	Jednodávková 0,5 ml injekčná liekovka (modré odklápacie viečko)	1 dávka 0,5 ml Len na jednorazové použitie.	Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 25 mikrogramov elazomeranu a 25 mikrogramov imelazomeranu, mRNA očkovacej látky proti COVID-19 (modifikovaný nukleozid) (zapuzdrená do lipidových nanočastíc).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia v naplnenej injekčnej striekačke	Naplnená injekčná striekačka	1 dávka 0,5 ml Len na jednorazové použitie.	Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 25 mikrogramov elazomeranu a 25 mikrogramov imelazomeranu, mRNA očkovacej látky proti COVID-19 (modifikovaný nukleozid) (zapuzdrená do lipidových nanočastíc).

Elazomeran je jednovláknová mediátorová RNA (mRNA) s čiapočkou na 5' konci produkovaná pomocou bezbunkovej *in vitro* transkripcie z príslušných šablón DNA, kódujúca „spike“ (S) proteín vírusu SARS-CoV-2 (pôvodná).

Imelazomeran je jednovláknová mediátorová RNA (mRNA) s čiapočkou na 5' konci produkovaná pomocou bezbunkovej *in vitro* transkripcie z príslušných šablón DNA, kódujúca „spike“ (S) proteín vírusu SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná disperzia

Biela až sivobiela disperzia (pH: 7,0 - 8,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indikovaná na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného SARS-CoV-2 u osôb vo veku 6 rokov a starších, ktorí predtým dostali aspoň primárny cyklus očkovania proti COVID-19 (pozri časti 4.2 a 5.1).

Použitie tejto očkovacej látky má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Osoby vo veku 12 rokov a staršie

Dávka očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml podávaná intramuskulárne.

Deti vo veku od 6 rokov do 11 rokov

Dávka očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml podávaná intramuskulárne.

Medzi podaním očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a poslednou predchádzajúcou dávkou očkovacej látky proti COVID-19 má byť interval aspoň 3 mesiace.

Očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indikovaná len pre osoby, ktoré predtým dostali aspoň primárny cyklus očkovania proti COVID-19.

Podrobnosti o primárnom cykle očkovania pre osoby vo veku 6 rokov a staršie pozri v súhrne charakteristických vlastností očkovacej látky Spikevax 0,2 mg/ml injekčná disperzia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Očkovacia látka sa má podávať intramuskulárne. Uprednostňované miesto podania je deltový sval ramena.

Nepodávajte túto očkovaciu látku intravaskulárne, subkutánne ani intradermálne.

Očkovacia látka sa nesmie miešať v rovnakej injekčnej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani liekmi.

Opatrenia, ktoré sa majú urobiť pred podaním očkovacej látky, pozri časť 4.4.

Pokyny týkajúce sa rozmrazenia, zaobchádzania a likvidácie očkovacej látky, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivosť a anafylaxia

U osôb, ktoré dostali očkovaciu látku Spikevax (pôvodná), bola hlásená anafylaxia. Má byť vždy okamžite dostupné vhodné lekárske ošetrovanie a dohľad pre prípad vzniku anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky.

Po očkovaní sa odporúča dôkladné sledovanie po dobu najmenej 15 minút. Osobám, u ktorých po podaní predchádzajúcej dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) došlo k anafylaxii, sa nemajú podať ďalšie dávky očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Myokarditída a perikarditída

Existuje zvýšené riziko myokarditídy a perikarditídy po očkovaní očkovacou látkou Spikevax.

Tieto ochorenia sa môžu vyvinúť už do niekoľkých dní po očkovaní a vyskytli sa najmä počas prvých 14 dní. Boli pozorované častejšie u mladších mužov a častejšie po druhej dávke ako po prvej dávke (pozri časť 4.8).

Dostupné údaje naznačujú, že vo väčšine prípadov dôjde k zotaveniu. Niektoré prípady vyžadovali liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti a boli pozorované smrteľné prípady.

Zdravotnícki pracovníci majú venovať zvýšenú pozornosť prejavom a príznakom myokarditídy a perikarditídy.

Očkované osoby majú byť poučené, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich po očkovaní vyvinú príznaky naznačujúce myokarditídu alebo perikarditídu, napríklad (akútna a pretrvávajúca) bolesť na hrudníku, dýchavičnosť alebo palpitácie.

Zdravotnícki pracovníci si majú pri diagnostike a liečbe tohto ochorenia prečítať usmernenia a/alebo sa poradiť so špecialistami.

Reakcie spojené s úzkosťou

Pri očkovaní sa môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s úzkosťou vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcií súvisiacich so stresom ako psychogénna odpoveď na podanie injekcie ihlou. Je dôležité vykonať opatrenia na zabránenie zranenia spôsobeného omdľevaním.

Súbežné ochorenie

Očkovanie sa má odložiť u osôb so závažným akútnym ochorením s horúčkou alebo akútnou infekciou. Pre miernu infekciu a/alebo nízku horúčku sa očkovanie nemá odkladať.

Trombocytopenia a poruchy koagulácie

Tak ako pri iných intramuskulárnych injekciách, aj táto očkovacia látka sa má podávať s opatrnosťou u osôb liečených antikoagulantami alebo u osôb s trombocytopeniou, alebo akoukoľvek poruchou koagulácie (ako je napríklad hemofília), pretože u týchto osôb sa môže po intramuskulárnom podaní vyskytnúť krvácanie alebo tvorba podliatin.

Vzplanutia syndrómu kapilárneho presakovania

Počas prvých dní po očkovaní očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) bolo hlásených niekoľko prípadov vzplanutia syndrómu kapilárneho presakovania (CLS). Zdravotnícki pracovníci si majú všimnúť prejavy a príznaky CLS, aby tento stav ihneď rozpoznali a liečili. U osôb s CLS v anamnéze je potrebné očkovanie plánovať v spolupráci s príslušnými lekáskymi odborníkmi.

Imunokompromitované osoby

Účinnosť očkovacej látky sa nehodnotila u imunokompromitovaných osôb, vrátane osôb užívajúcich imunosupresívnu liečbu, a môže byť u imunokompromitovaných osôb nižšia.

Odporúčanie zvážiť tretiu dávku u závažne imunokompromitovaných osôb (pozri časť 4.2) je založené na limitovaných sérologických dôkazoch u pacientov imunokompromitovaných po transplantácii solídnych orgánov.

Trvanie ochrany

Trvanie ochrany vyvolanej očkovacou látkou nie je známe, keďže sa ešte stále stanovuje v prebiehajúcich klinických štúdiách.

Obmedzenia účinnosti očkovacej látky

Rovnako ako u všetkých očkovacích látok, ani očkovanie očkovacou látkou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nemusí chrániť každého, kto ju dostane.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Súbežné podávanie očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 s inými očkovacími látkami sa neskúmalo.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Doposiaľ nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa používania očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 počas tehotenstva.

Veľké množstvo observačných údajov od tehotných žien očkovaných očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) v druhom a treťom trimestri však nepreukázalo zvýšenie nepriaznivých výsledkov gravidity. Aj keď údaje o výsledkoch gravidity po očkovaní v prvom trimestri sú v súčasnosti obmedzené, nepozorovalo sa zvýšené riziko potratu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryofetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu (pozri časť 5.3). Keďže rozdiely medzi produktmi sú obmedzené na sekvenciu spike proteínu a neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely v reaktogenite, očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sa môže používať počas gravidity.

Dojčenie

Doposiaľ nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa používania očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 počas dojčenia.

Neočakáva sa však žiadny účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže systémová expozícia očkovacej látke u dojčiacich žien je zanedbateľná. Observačné údaje od žien, ktoré po očkovaní očkovacou látkou Spikevax (pôvodnou) dojčili, nepreukázali riziko výskytu nežiaducich účinkov u dojčených novorodencov/dojčiat. Očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré z účinkov uvedených v časti 4.8 však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Bezpečnosť očkovacej látky Spikevax (pôvodná) sa hodnotila v prebiehajúcej randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii fázy 3 zaslepenej pre pozorovateľa, ktorá sa uskutočnila v USA a na ktorej sa zúčastnilo 30 351 účastníkov vo veku 18 rokov a starších, ktorí dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 15 185) alebo placebo (n = 15 166) (NCT04470427). V čase očkovania bol priemerný vek populácie 52 rokov (rozsah 18 - 95); 22 831 (75,2 %) účastníkov bolo vo veku 18 až 64 rokov a 7 520 (24,8 %) účastníkov bolo vo veku 65 rokov a starších.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť v mieste podania injekcie (92 %), únava (70 %), bolesť hlavy (64,7 %), myalgia (61,5 %), artralgia (46,4 %), triaška (45,4 %), nauzea/vracanie (23 %), opuch/citlivosť podpazušia (19,8 %), horúčka (15,5 %), opuch v mieste podania injekcie (14,7 %) a začervenanie (10 %). Intenzita nežiaducich reakcií bola zvyčajne mierna alebo stredná a nežiaduce reakcie odzneli do niekoľkých dní po očkovaní. O niečo nižšia frekvencia reaktogenity bola spojená s vyšším vekom.

Celkovo bol v mladších vekových skupinách vyšší výskyt niektorých nežiaducich reakcií: výskyt opuchu/citlivosti podpazušia, únavy, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, triašky, nauzea/vracania a horúčky bol vyšší u dospelých vo veku od 18 do < 65 rokov než u dospelých vo veku 65 rokov a starších.

Lokálne a systémové nežiaduce reakcie boli častejšie hlásené po 2. dávke než po 1. dávke.

Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov

Údaje o bezpečnosti očkovacej látky Spikevax (pôvodná) u dospievajúcich boli získané v prebiehajúcej randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy 2/3 zaslepenej pre pozorovateľa, pozostávajúcej z viacerých častí, ktorá sa uskutočnila v USA. Prvej časti štúdie sa zúčastnilo 3 726 účastníkov vo veku od 12 do 17 rokov, ktorí dostali najmenej jednu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 2 486) alebo placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Demografické charakteristiky u účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku Spikevax (pôvodná) a účastníkov, ktorí dostali placebo, boli podobné.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov boli bolesť v mieste podania injekcie (97 %), bolesť hlavy (78 %), únava (75 %), myalgia (54 %), triaška (49 %), opuch/citlivosť podpazušia (35 %), artralgia (35 %), nauzea/vracanie (29 %), opuch v mieste podania injekcie (28 %), erytém v mieste podania injekcie (26 %) a horúčka (14 %).

Táto štúdia prešla do otvorenej štúdie fázy 2/3, v ktorej 1 346 účastníkov vo veku 12 až 17 rokov dostalo posilňovaciu dávku očkovacej látky Spikevax najmenej 5 mesiacov po druhej dávke primárneho cyklu. V otvorenej časti štúdie sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

Deti vo veku od 6 rokov do 11 rokov

Údaje o bezpečnosti očkovacej látky Spikevax (pôvodná) u detí boli získané v prebiehajúcej randomizovanej klinickej štúdií fázy 2/3 zaslepenej pre pozorovateľa, pozostávajúcej z dvoch častí, ktorá sa uskutočnila v USA a Kanade (NCT04796896). 1. časť je otvorená fáza štúdie bezpečnosti, výberu dávky a imunogenity a zahŕňala 380 účastníkov vo veku od 6 rokov do 11 rokov, ktorí dostali najmenej 1 dávku (0,25 ml) očkovacej látky Spikevax (pôvodná). 2. časť je placebom kontrolovaná fáza skúšania bezpečnosti a zahŕňala 4 016 účastníkov vo veku od 6 rokov do 11 rokov, ktorí dostali najmenej jednu dávku (0,25 ml) očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 3 012) alebo placebo (n = 1 004). Žiadny z účastníkov z 1. časti sa nezúčastnil v 2. časti. Demografické charakteristiky účastníkov, ktorí dostali očkovaciu látku Spikevax (pôvodná) a účastníkov, ktorí dostali placebo, boli podobné.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami u účastníkov vo veku od 6 rokov do 11 rokov po podaní primárneho cyklu (v 2. časti) boli bolesť v mieste podania injekcie (98,4 %), únava (73,1 %), bolesť hlavy (62,1 %), myalgia (35,3 %), triaška (34,6 %), nauzea/vracanie (29,3 %), opuch/citlivosť podpazušia (27,0 %), horúčka (25,7 %), erytém v mieste podania injekcie (24,0 %), opuch v mieste podania injekcie (22,3 %) a artralgia (21,3 %).

Protokol štúdie bol zmenený a doplnený tak, aby zahŕňal otvorenú fázu podávania posilňovacích dávok, do ktorej bolo zaradených 1 294 účastníkov vo veku od 6 rokov do 11 rokov, ktorí dostali posilňovaciu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) najmenej 6 mesiacov po druhej dávke primárneho cyklu. V otvorenej časti štúdie sa nezistili žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

Deti vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov

V USA a Kanade prebieha randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy 2/3 zaslepená pre pozorovateľa na vyhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti, reaktogenity a účinnosti očkovacej látky Spikevax (pôvodná). Táto štúdia zahŕňala 10 390 účastníkov vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov, ktorí dostali aspoň jednu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 7 798) alebo placebo (n = 2 592).

Do štúdie boli zaradené deti v 3 vekových skupinách: od 6 rokov do 11 rokov, od 2 rokov do 5 rokov a od 6 mesiacov do 23 mesiacov. Táto pediatrická štúdia zahŕňala 6 388 účastníkov vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov, ktorí dostali aspoň jednu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 4 791) alebo placebo (n = 1 597). Demografické charakteristiky účastníkov, ktorí dostali Spikevax (pôvodná), a účastníkov, ktorí dostali placebo, boli podobné.

V tejto klinickej štúdií boli nežiaduce reakcie u účastníkov vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov po podaní primárneho cyklu podráždenosť/plač (81,5 %), bolesť v mieste podania injekcie (56,2 %),

ospalosť (51,1 %), strata chuti do jedla (45,7 %), horúčka (21,8 %), opuch v mieste podania injekcie (18,4 %), erytém v mieste podania injekcie (17,9 %) a opuch/citlivosť podpazušia (12,2 %).

Nežiaduce reakcie u účastníkov vo veku od 24 do 36 mesiacov po podaní primárneho cyklu zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (76,8 %), podráždenosť/plač (71,0 %), ospalosť (49,7 %), stratu chuti do jedla (42,4 %), horúčku (26,1 %), erytém v mieste podania injekcie (17,9 %), opuch v mieste podania injekcie (15,7 %) a opuch/citlivosť podpazušia (11,5 %).

Nežiaduce reakcie u účastníkov vo veku od 37 mesiacov do 5 rokov po podaní primárneho cyklu zahŕňali bolesť v mieste podania injekcie (83,8 %), únavu (61,9 %), bolesť hlavy (22,9 %), myalgii (22,1 %), horúčku (20,9 %), triašku (16,8 %), nauzea/vracanie (15,2 %), opuch/citlivosť podpazušia (14,3 %), artralgiu (12,8 %), erytém v mieste podania injekcie (9,5 %) a opuch v mieste podania injekcie (8,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedený bezpečnostný profil vychádza z údajov získaných z niekoľkých placebom kontrolovaných klinických štúdií:

- 30 351 dospelých vo veku ≥ 18 rokov,
- 3 726 dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov,
- 4 002 detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov,
- 6 388 detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov,
- a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúcej konvencie frekvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10 000$ až $< 1/1 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie z klinických štúdií s očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) a zo skúseností po uvedení na trh u detí a osôb vo veku 6 mesiacov a starších

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	lymfadenopatia*
Poruchy imunitného systému	neznáme	anafylaxia precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla†
Psychické poruchy	veľmi časté	podráždenosť/plač†
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy ospalosť†
	menej časté	závrat
	zriedkavé	akútna periférna paralýza tváre‡ hypestézia parestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi zriedkavé	myokarditída

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
		perikarditída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea/vracanie
	časté	hnačka
	menej časté	bolesť brucha§
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka
	menej časté	urtikária¶
	neznáme	multiformný erytém mechanická urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	myalgia artralgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	silné menštruačné krvácanie#
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	bolesť v mieste podania injekcie únav triaska pyrexia opuch v mieste podania injekcie erytém v mieste podania injekcie
	časté	urtikária v mieste podania injekcie vyrážka v mieste podania injekcie oneskorená reakcia v mieste podania injekcie♣
	menej časté	pruritus v mieste podania injekcie
	zriedkavé	opuch tváre♥
	neznáme	rozsiahly opuch očkovanej končatiny

* Lymfadenopatia bola zaznamenaná ako axilárna lymfadenopatia na rovnakej strane ako miesto podania injekcie.

V niektorých prípadoch boli postihnuté iné lymfatické uzliny (napr. cervikálne, supraklavikulárne).

† Pozorované u pediatrickej populácie (vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov).

‡ Počas celého obdobia sledovania bezpečnosti bola hlásená akútna periférna paralýza (alebo ochrnutie) tváre u troch účastníkov v skupine s očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) a u jedného účastníka v skupine s placebom. K nástupu reakcie u účastníkov v skupine s očkovacou látkou došlo v 22., 28. a 32. deň po podaní 2. dávky.

§ Bolesť brucha sa pozorovala u pediatrickej populácie (vo veku 6 až 11 rokov): 0,2 % v skupine s očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) a 0 % v skupine s placebom.

¶ Urtikária bola pozorovaná buď s akútnym nástupom (v priebehu niekoľkých dní po očkovaní), alebo s oneskoreným nástupom (približne do dvoch týždňov po očkovaní).

Väčšina prípadov bola nezávažná a dočasná.

♣ Medián času do nástupu reakcie bol 9 dní po prvej injekcii a 11 dní po druhej injekcii. Medián trvania bol 4 dni po prvej injekcii a 4 dni po druhej injekcii.

♥ Dve závažné nežiaduce udalosti opuchu tváre boli hlásené u osôb, ktorým bola podaná očkovacia látka a ktorým boli v minulosti podané injekcie s dermatologickým výplňovým materiálom. Nástup opuchu bol hlásený v 1. a 3. deň, v uvedenom poradí, vzhľadom na deň očkovania.

Reaktogenita a bezpečnostný profil u 343 osôb, ktorým bola podaná očkovacia látka Spikevax (pôvodná) a ktorí boli na začiatku štúdie séropozitívni na SARS-CoV-2, boli porovnateľné s reaktogenitou a bezpečnostným profilom u osôb, ktoré boli na začiatku štúdie séronegatívne na SARS-CoV-2.

Dospelí (posilňovacia dávka)

Bezpečnosť, reaktogenita a imunogenita posilňovacej dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) sa vyhodnocujú v prebiehajúcej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 2 na potvrdenie

dávky zaslepenej pre pozorovateľa u účastníkov vo veku 18 rokov a starších (NCT04405076). V tejto štúdií dostalo 198 účastníkov dve dávky (0,5 ml, 100 mikrogramov s odstupom 1 mesiaca) primárneho cyklu očkovacej látky Spikevax (pôvodná). V otvorenej fáze tejto štúdie dostalo 167 z týchto účastníkov jednu posilňovaciu dávku (0,25 ml, 50 mikrogramov) najmenej 6 mesiacov po očkovaní druhou dávkou primárneho cyklu. Profil vyžadovaných nežiaducich reakcií pri posilňovacej dávke (0,25 ml, 50 mikrogramov) bol podobný profilu vyžadovaných nežiaducich reakcií po druhej dávke primárneho cyklu.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (posilňovacia dávka)

Bezpečnosť, reaktogenita a imunogenita posilňovacej dávky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sa hodnotí v prebiehajúcej otvorenej štúdií fázy 2/3 u účastníkov vo veku 18 rokov a starších (mRNA-1273-P205). V tejto štúdií dostalo 437 účastníkov posilňovaciu dávku očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogramov a 377 účastníkov dostalo posilňovaciu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) 50 mikrogramov.

Posilňovacia dávka očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 mala profil reaktogenity podobný profilu posilňovacej dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) podávanej ako druhá posilňovacia dávka. Frekvencia nežiaducich reakcií po imunizácii posilňovacou dávkou očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bola tiež podobná alebo nižšia v porovnaní s prvou posilňovacou dávkou očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (50 mikrogramov) a v porovnaní s druhou dávkou primárneho cyklu očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (100 mikrogramov). Bezpečnostný profil Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (medián doby sledovania 113 dní) bol podobný bezpečnostnému profilu Spikevax (pôvodná) (medián doby sledovania 127 dní).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Myokarditída

Zvýšené riziko myokarditídy po očkovaní očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) je najvyššie u mladších mužov (pozri časť 4.4).

V dvoch veľkých, európskych, farmakoepidemiologických štúdiách sa určilo zvýšené riziko u mladších mužov po druhej dávke očkovacej látky Spikevax (pôvodná). Z jednej štúdie vyplynulo, že v období 7 dní po podaní druhej dávky sa u mužov vo veku 12 až 29 rokov vyskytlo približne o 1,316 (95 % IS: 1,299; 1,333) prípadov myokarditídy na 10 000 osôb viac ako u neexponovaných osôb. V ďalšej štúdií sa v období 28 dní po podaní druhej dávky u mužov vo veku 16 až 24 rokov vyskytlo o 1,88 (95 % IS: 0,956; 2,804) prípadov myokarditídy na 10 000 osôb viac ako u neexponovaných osôb.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V a uviedli číslo šarže, ak je k dispozícii.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie životných funkcií a možná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, očkovacie látky proti COVID-19, ATC kód: J07BN01

Mechanizmus účinku

Očkovacie látky Spikevax (elazomeran) aj Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elazomeran/imelazomeran) obsahujú mRNA zapuzdrenú v lipidových nanočasticiach. mRNA kóduje spike proteín vírusu SARS-CoV-2 v plnej dĺžke, ktorý je modifikovaný 2 substitúciami prolínom v rámci domény heptad repetície 1 (S-2P) z dôvodu stabilizácie spike proteínu do predfúznej konformácie. Po intramuskulárnom injekčnom podaní, bunky v mieste podania injekcie a spádové lymfatické uzliny prijímajú lipidové nanočastice, čím sa sekvencia mRNA účinne dopraví do buniek za účelom translácie na vírusový proteín. Dodaná mRNA nevstupuje do bunkového jadra ani neinteraguje s genómom, nereplikuje sa a je exprimovaná dočasne, a to najmä dendritovými bunkami a makrofágmi subkapsulárneho sínusu. Exprimovaný, na membránu viazaný spike proteín vírusu SARS-CoV-2 je následne rozpoznávaný bunkami imunitného systému ako cudzí antigén. To vyvoláva odpoveď T-buniek a B-buniek, ktoré vytvárajú neutralizačné protilátky, ktoré môžu prispievať k ochrane pred ochorením COVID-19.

Klinická účinnosť

Imunogenita u dospelých – po posilňovacej dávke očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramov/25 mikrogramov)

Bezpečnosť, reaktogenita a imunogenita posilňovacej dávky očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sa hodnotia v prebiehajúcej otvorenej štúdií fázy 2/3 u účastníkov vo veku 18 rokov a starších (mRNA-1273-P205). V tejto štúdií dostalo 437 účastníkov posilňovaciu dávku očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogramov a 377 účastníkov dostalo posilňovaciu dávku očkovacej látky Spikevax (pôvodná) 50 mikrogramov.

Časť G štúdie P205 hodnotila bezpečnosť, reaktogenitu a imunogenitu očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, keď sa podávala ako druhá posilňovacia dávka dospelým, ktorí predtým dostali 2 dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (100 mikrogramov) ako primárny cyklus a posilňovaciu dávku Spikevax (pôvodná) (50 mikrogramov) najmenej 3 mesiace pred zaradením do štúdie. V časti F štúdie P205 dostali účastníci očkovaciu látku Spikevax (pôvodná) (50 mikrogramov) ako druhú posilňovaciu dávku a skupina z časti F slúži v rámci štúdie ako nesúbežná porovnávacía skupina pre časť G v porovnaní dvoch posilňovacích očkovacích látok, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a Spikevax (pôvodná), keď sa podávajú ako druhé posilňovacie dávky.

V tejto štúdií bola analýza primárnej imunogenity založená na súbore na hodnotenie primárnej imunogenity, ktorý zahŕňa účastníkov bez dôkazov infekcie SARS-CoV-2 na začiatku (pred posilňovacou dávkou). V primárnej analýze bol 28 dní po posilňovacej dávke očkovacou látkou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 odhadovaný geometrický priemer titrov (*Geometric Mean Titre*, GMT) neutralizačných protilátok proti pôvodnému SARS-CoV-2 a zodpovedajúci 95 % IS 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) a po posilňovacej dávke očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) boli tieto hodnoty 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9). Tieto GMT predstavujú pomer medzi odpoveďami na očkovaciu látku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a očkovaciu látku Spikevax (pôvodná) proti pôvodnému kmeňu SARS-CoV-2 (D614G). GMR (97,5 % IS) bol 1,22 (1,08; 1,37), čo spĺňalo vopred stanovené kritériá non-inferiority (dolná hranica 97,5 % IS $\geq 0,67$).

Odhadovaný GMT neutralizačných protilátok proti kmeňu omikron, BA.1 v 29. deň bol 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) v skupine s posilňovacou dávkou očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) v skupine s posilňovacou dávkou očkovacej látky Spikevax (pôvodná) a GMR (97,5 % IS) bol 1,75 (1,49; 2,04), čo spĺňalo vopred stanovené kritérium superiority (dolná hranica IS > 1).

Trojmesačná perzistencia protilátok posilňovacej očkovacej látky Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 proti COVID-19

Účastníci štúdie P205 časť G boli postupne zaradení na podanie 50 mikrogramov očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 376) alebo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) ako druhej posilňovacej dávky. U účastníkov bez výskytu SARS-CoV-2 pred posilňovacou dávkou, vyvolala očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 výrazne vyššie (964,4 [834,4; 1 114,7])

titre neutralizačných protilátok proti kmeňu Original/Omicron BA.1 (pozorované GMT) ako titre vyvolané očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) (624,2 [533,1; 730,9]) a podobné medzi posilňovacími dávkami proti pôvodnému SARS-CoV-2 po troch mesiacoch.

Klinická účinnosť u dospelých

V randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy 3 zaslepenej pre pozorovateľa u dospelých (NCT04470427) boli z účasti na klinickej štúdií vylúčené imunokompromitované osoby alebo osoby, ktoré užívali imunosupresíva v intervale 6 mesiacov pred klinickou štúdiou, ako aj tehotné účastníčky alebo osoby so známou anamnézou infekcie vírusom SARS-CoV-2. Účastníci so stabilizovaným ochorením HIV neboli vylúčení. Očkovacie látky proti chrípke sa mohli podávať 14 dní pred podaním alebo 14 dní po podaní ktorejkoľvek dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná). Účastníci museli takisto dodržať minimálny 3-mesačný interval od podania krvných produktov/produktov plazmy alebo imunoglobulínov pred klinickou štúdiou, aby im mohlo byť podané placebo alebo očkovacia látka Spikevax (pôvodná).

Celkovo bol sledovaný výskyt ochorenia COVID-19 u 30 351 osôb s mediánom 92 dní (rozsah: 1 - 122 dní).

Populácia, u ktorej sa robila primárna analýza účinnosti (ďalej sa uvádza ako súbor podľa protokolu alebo PPS, *Per Protocol Set*) pozostávala z 28 207 účastníkov, ktorým bola podaná buď očkovacia látka Spikevax (pôvodná) (n = 14 134) alebo placebo (n = 14 073) a ktorí mali negatívny východiskový status pre vírus SARS-CoV-2. Štúdijná populácia PPS zahŕňala 47,4 % žien, 52,6 % mužov, 79,5 % belochov, 9,7 % afroameričanov, 4,6 % Ázijcov a 6,2 % iných. 19,7 % účastníkov bolo identifikovaných ako Hispáncov alebo Latinskoameričanov. Medián veku účastníkov bol 53 rokov (rozsah 18 - 94). U účastníkov zaradených do PPS bol povolený dávkovací interval -7 až +14 dní pre podanie druhej dávky (plánovanej na 29. deň). 98 % účastníkov dostalo druhú dávku očkovacej látky 25 dní až 35 dní po 1. dávke (čo zodpovedá -3 až +7 dňom okolo intervalu 28 dní).

Prípady ochorenia COVID-19 boli potvrdené polymerázovou reťazovou reakciou s reverznou transkripciou (RT-PCR) a komisiou pre klinické posúdenie. Celková účinnosť očkovacej látky a účinnosť podľa kľúčových vekových skupín sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3. Analýza účinnosti očkovacej látky: potvrdené ochorenie COVID-19[#] bez ohľadu na závažnosť od 14. dňa po podaní 2. dávky – PPS

Veková skupina (roky)	Očkovacia látka Spikevax (pôvodná)			Placebo			% účinnosti očkovacej látky (95 % IS)*
	Osoby N	Prípady ochorenia COVID-19 n	Miera výskytu ochorenia COVID-19 na 1 000 osobo-rokov v	Osoby N	Prípady ochorenia COVID-19 n	Miera výskytu ochorenia COVID-19 na 1 000 osobo-rokov	
Celkovo (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 až < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 až < 75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE, 100)

[#]COVID-19: symptomatické ochorenie COVID-19 vyžadujúce si pozitívny výsledok RT-PCR testu a najmenej 2 systémové príznaky alebo 1 respiračný príznak. Prípady vyskytujúce sa od 14. dňa po podaní 2. dávky.

*Účinnosť očkovacej látky a 95 % interval spoľahlivosti (IS) zo stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika.

**IS neupravený pre multiplicitu. Štatistické analýzy s upravenou multiplicitou boli vykonané pri predbežnej analýze u nižšieho počtu prípadov ochorenia COVID-19, ktoré sa tu neuvádzajú.

Spomedzi všetkých účastníkov v PPS neboli hlásené žiadne prípady závažného ochorenia COVID-19 v skupine s očkovacou látkou v porovnaní s 30 prípadmi zo 185 (16 %) v skupine s placebom. Z 30 účastníkov so závažným ochorením bolo 9 hospitalizovaných, z ktorých 2 boli prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti. Väčšina zvyšných závažných prípadov splnila len kritérium týkajúce sa saturácie kyslíkom (SpO₂) pre závažné ochorenie (≤ 93 % pri izbovom vzduchu).

Účinnosť očkovacej látky Spikevax (pôvodná) pri prevencii ochorenia COVID-19 bez ohľadu na predchádzajúcu infekciu vírusom SARS-CoV-2 (zistená úvodným sérologickým testovaním a testovaním vzoriek z nazofaryngálneho výteru) od 14. dňa po podaní 2. dávky bola 93,6 % (95 % IS: 88,6; 96,5).

Okrem toho, analýzy primárneho koncového ukazovateľa účinnosti v podskupinách preukázali podobné výsledky účinnosti v rámci pohlaví, etnických skupín a účastníkov so zdravotnými komorbiditami spojenými s vysokým rizikom závažného ochorenia COVID-19.

Imunogenita u dospelých – po posilňovacej dávke (0,25 ml, 50 mikrogramov)

Bezpečnosť, reaktogenita a imunogenita posilňovacej dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) sa hodnotia v prebiehajúcej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 2 na potvrdenie dávky zaslepenej pre pozorovateľa u účastníkov vo veku 18 rokov a starších (NCT04405076). V tejto štúdií dostalo 198 účastníkov dve dávky (0,5 ml, 100 mikrogramov s odstupom 1 mesiaca) očkovacej látky Spikevax (pôvodná) ako primárny cyklus. V otvorenej fáze dostalo 149 z týchto účastníkov (súbor podľa protokolu) jednu posilňovaciu dávku (0,25 ml, 50 mikrogramov) najmenej 6 mesiacov po očkovaní druhou dávkou v primárnom cykle. Preukázalo sa, že jedna posilňovacia dávka (0,25 ml, 50 mikrogramov) viedla ku geometrickému priemernému násobnému zvýšeniu (*Geometric Mean Fold Rise*, GMFR) 12,99 (95 % IS: 11,04; 15,29) neutralizačných protilátok z obdobia pred posilňovacou dávkou v porovnaní s obdobím 28 dní po posilňovacej dávke. GMFR neutralizačných protilátok bol 1,53 (95 % IS: 1,32; 1,77) pri porovnaní obdobia 28 dní po 2. dávke (primárny cyklus) s obdobím 28 dní po posilňovacej dávke.

Imunogenita posilňovacej dávky po primárnom očkovaní inou schválenou očkovacou látkou proti COVID-19 u dospelých

Bezpečnosť a imunogenita heterológnej posilňovacej dávky očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) sa skúmala v štúdií iniciovanej skúšajúcim so 154 účastníkmi. Minimálny časový interval medzi primárnym cyklom používajúcim očkovaciu látku proti COVID-19 na báze vektora alebo na báze RNA a posilňovacou očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) bol 12 týždňov (rozsah: 12 týždňov až 20,9 týždňov). Dávka používaná na posilnenie v tejto štúdií bola 100 mikrogramov. Titre neutralizačných protilátok merané pseudovírusovým neutralizačným testom sa hodnotili v 1. deň pred podaním a 15. deň a 29. deň po podaní posilňovacej dávky. Odpoveď na posilňovaciu dávku bola preukázaná bez ohľadu na primárne očkovanie.

Dostupné sú len krátkodobé údaje o imunogenite. Dlhodobá ochrana a imunologická pamäť nie sú v súčasnosti známe.

Bezpečnosť a imunogenita siedmich očkovacích látok proti COVID-19 ako tretej dávky (posilňovacej dávky) vo Veľkej Británii

COV-BOOST je multicentrická, randomizovaná štúdiá fázy 2 iniciovaná skúšajúcim, skúmajúca tretiu posilňovaciu dávku očkovania proti COVID-19 s podskupinou na podrobné imunologické skúmanie. Účastníkmi boli dospelí vo veku 30 rokov a starší, v dobrom fyzickom zdraví (boli povolené mierne až stredne závažné, dobre kontrolované komorbidity), ktorí dostali dve dávky buď očkovacej látky Pfizer/BioNTech alebo Oxford/AstraZeneca (prvá dávka v decembri 2020, januári 2021 alebo februári 2021) a v čase ich zaradenia do skúšania uplynulo najmenej 84 dní po druhej dávke. Očkovacia látka Spikevax (pôvodná) posilnila protilátkové a neutralizačné odpovede a bola dobre

znášaná bez ohľadu na primárny cyklus. Dávka použitá na posilnenie v tejto štúdii bola 100 mikrogramov. Titre neutralizačných protilátok merané pseudovírusovým neutralizačným testom sa hodnotili v 28. deň po posilňovacej dávke.

Neutralizačné protilátky proti B.1.617.2 (delta) variantu pred podaním a po podaní posilňovacej dávky u dospelých

Výsledky pseudovírusového neutralizačného testu (PsVNA) proti B.1.617.2 (delta) variantu stanovené pred podaním posilňovacej dávky a 29. deň po podaní posilňovacej dávky ukázali, že podanie posilňovacej dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (0,25 ml, 50 mikrogramov) u dospelých indukovalo 17-násobné zvýšenie neutralizačných protilátok proti delta variantu v porovnaní s hladinami pred podaním posilňovacej dávky (GMFR = 17,28; 95 % IS: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinická účinnosť u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov

V prebiehajúcej randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii fázy 2/3 zaslepenej pre pozorovateľa u dospievajúcich (NCT04649151) sa hodnotila bezpečnosť, reaktogenita a účinnosť očkovacej látky Spikevax (pôvodná) u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov. Účastníci so známou anamnézou infekcie vírusom SARS-CoV-2 boli z účasti na klinickej štúdii vylúčení. Celkovo bolo 3 732 účastníkov randomizovaných v pomere 2:1 pre podávanie 2 dávok očkovacej látky Spikevax (pôvodná) alebo fyziologického roztoku ako placebo s odstupom 1 mesiaca.

Sekundárna analýza účinnosti sa vykonala u 3 181 účastníkov, ktorým boli podané 2 dávky očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 2 139) alebo placebo (n = 1 042) a ktorí mali negatívny východiskový status SARS-CoV-2 v súbore podľa protokolu. Medzi účastníkmi, ktorým bola podaná očkovacia látka Spikevax (pôvodná) a účastníkmi, ktorým bolo podané placebo, neboli žiadne významné rozdiely v demografických charakteristikách ani v už existujúcich ochoreniach.

Ochorenie COVID-19 bolo definované ako symptomatické ochorenie COVID-19 potvrdené pozitívnym výsledkom RT-PCR testu a najmenej 2 systémovými príznakmi alebo 1 respiračným príznakom. Ide o prípady od 14. dňa po druhej dávke.

V skupine s očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) sa nevyskytli žiadne symptomatické prípady ochorenia COVID-19 a v skupine s placebom sa vyskytli 4 symptomatické prípady ochorenia COVID-19.

Imunogenita u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov – po primárnom cykle očkovania očkovacou látkou Spikevax

Analýza non-inferiority hodnotiaca 50 % neutralizačné titry SARS-CoV-2 a miery sérologickej odpovede 28 dní po 2. dávke bola vykonaná v podskupinách na hodnotenie imunogenity podľa protokolu u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov (n = 340) v štúdii u dospievajúcich a u účastníkov vo veku od 18 do 25 rokov (n = 296) v štúdii u dospelých. Osoby nevykazovali na začiatku štúdie žiadny imunologický ani virologický dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2. Pomer geometrického priemeru (*Geometric Mean Ratio*, GMR) titrov neutralizačných protilátok u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov v porovnaní s účastníkmi vo veku od 18 do 25 rokov bol 1,08 (95 % IS: 0,94; 1,24). Rozdiel v miere sérologickej odpovede bol 0,2 % (95 % IS: -1,8; 2,4). Kritériá non-inferiority (dolná hranica 95 % IS pri GMR > 0,67 a dolná hranica 95 % IS rozdielu v miere sérologickej odpovede > -10 %) boli splnené.

Imunogenita u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov – po posilňovacej dávke Spikevax (pôvodnej)

Primárnym cieľom hodnotenia imunogenity posilňovacej fázy v tejto štúdii bolo posúdiť účinnosť posilňovacej dávky u účastníkov vo veku 12 až 17 rokov porovnaním imunitných odpovedí po posilňovacej dávke (29. deň) s imunitnými odpoveďami získanými po 2. dávke primárneho cyklu (57. deň) u mladých dospelých (vo veku 18 až 25 rokov) v štúdii u dospelých. Účinnosť posilňovacej dávky 50 mikrogramov Spikevaxu sa vyvodzuje, ak imunitné odpovede po posilňovacej dávke (geometrický priemer koncentrácie [*Geometric Mean Concentration*, GMC], nAb [neutralizačné protilátky] a miera sérologickej odpovede [*Seroresponse Rate*, SRR]) spĺňajú vopred stanovené kritériá non-inferiority (pre GMC aj SRR) v porovnaní s odpoveďami nameranými po ukončení

primárneho cyklu 100 mikrogramov očkovacej látky Spikevax v podskupine mladých dospelých (18 až 25 rokov) v kľúčovej štúdiu účinnosti u dospelých.

V otvorenej fáze tejto štúdie dostali účastníci vo veku od 12 do 17 rokov jednu posilňovaciu dávku najmenej 5 mesiacov po ukončení primárneho cyklu (dve dávky s odstupom 1 mesiaca). Populácia na analýzu primárnej imunogenity v tejto štúdiu zahŕňala 257 účastníkov pre posilňovaciu dávku a náhodnú podskupinu 295 účastníkov zo štúdie mladých dospelých (vo veku ≥ 18 až ≤ 25 rokov), ktorí predtým absolvovali primárny očkovací cyklus dvoch dávok očkovacej látky Spikevax s odstupom 1 mesiaca. Obe skupiny účastníkov zaradených do analyzovanej populácie nemali pred prvou dávkou primárneho cyklu a pred posilňovacou dávkou žiadny sérologický ani virologický dôkaz infekcie SARS-CoV-2.

GMR GMC u dospievajúcich s posilňovacou dávkou v 29. deň v porovnaní s mladými dospelými: GMR v 57. dni bol 5,1 (95 % IS: 4,5; 5,8), čo spĺňa kritériá non-inferiority (t.j. dolná hranica 95 % IS $> 0,667$ (1/1,5); bodový odhad $\geq 0,8$); rozdiel SRR bol 0,7 % (95 % IS: -0,8, 2,4), čo spĺňa kritériá non-inferiority (dolná hranica 95 % rozdielu SRR > -10 %).

U 257 účastníkov bol GMC nAb pred podaním posilňovacej dávky (1. deň posilňovacej dávky) 400,4 (95 % IS: 370,0; 433,4); v 29. dni po podaní posilňovacej dávky bol GMC 7 172,0 (95 % IS: 6 610,4; 7 781,4). Po podaní posilňovacej dávky v 29. deň sa GMC zvýšil približne 18-násobne oproti GMC pred podaním posilňovacej dávky, čo dokazuje účinnosť posilňovacej dávky pre dospievajúcich. SRR bola 100 (95 % IS: 98,6; 100,0).

Vopred stanovené kritériá úspešnosti primárneho cieľa imunogenity boli splnené, čo umožnilo na základe štúdie u dospelých vyvodit' záver o účinnosti očkovacej látky.

Klinická účinnosť u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov

Pediatrická štúdia je prebiehajúca, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy 2/3 zaslepená pre pozorovateľa na vyhodnotenie bezpečnosti, reaktogenity a účinnosti očkovacej látky Spikevax (pôvodná) u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov v USA a Kanade (NCT04796896). Účastníci so známou anamnézou infekcie vírusom SARS-CoV-2 boli z účasti na klinickej štúdiu vylúčení. Celkovo 4 011 účastníkov bolo randomizovaných v pomere 3:1 na podávanie 2 dávok očkovacej látky Spikevax (pôvodná) alebo fyziologického roztoku ako placebo s odstupom 1 mesiaca.

Sekundárna analýza účinnosti hodnotiaca potvrdené prípady ochorenia COVID-19, ktoré sa nazbierali až do dátumu ukončenia zberu údajov 10. novembra 2021, sa vykonala u 3 497 účastníkov, ktorí dostali dve dávky (0,25 ml v 0. a 1. mesiaci) očkovacej látky Spikevax (pôvodná) (n = 2 644) alebo placebo (n = 853) a mali negatívny východiskový status SARS-CoV-2 v súbore podľa protokolu. Medzi účastníkmi, ktorým bola podaná očkovacia látka Spikevax (pôvodná), a účastníkmi, ktorým bolo podané placebo, neboli žiadne významné rozdiely v demografických charakteristikách.

Ochorenie COVID-19 bolo definované ako symptomatické ochorenie COVID-19 potvrdené pozitívnym výsledkom RT-PCR testu a najmenej 2 systémovými príznakmi alebo 1 respiračným príznakom. Ide o prípady od 14. dňa po druhej dávke.

V skupine s očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) sa vyskytli tri prípady ochorenia COVID-19 (0,1 %) a v skupine s placebom štyri prípady ochorenia COVID-19 (0,5 %).

Imunogenita u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov

Analýza hodnotiaca 50 % neutralizačné titre SARS-CoV-2 a miery sérologickej odpovede 28 dní po podaní 2. dávky sa vykonala u podskupiny detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov (n = 319) v pediatrickej štúdiu a u účastníkov vo veku od 18 do 25 rokov (n = 295) v štúdiu u dospelých. Účastníci nevykazovali na začiatku štúdie žiadny imunologický ani virologický dôkaz predchádzajúcej infekcie SARS-CoV-2. GMR titrov neutralizačných protilátok u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov v porovnaní s osobami vo veku od 18 do 25 rokov bol 1,239 (95 % IS: 1,072; 1,432). Rozdiel v miere sérologickej odpovede bol 0,1 % (95 % IS: -1,9; 2,1). Kritériá non-inferiority (dolná hranica 95 % IS

pre GMR > 0,67 a dolná hranica 95 % IS rozdielu v miere sérologickej odpovede > -10 %) boli splnené.

Imunogenita u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov – po posilňovacej dávke očkovacej látky Spikevax (pôvodnej)

Primárnym cieľom hodnotenia imunogenity posilňovacej fázy v tejto štúdií bolo posúdiť účinnosť posilňovacej dávky u účastníkov vo veku od 6 rokov do 11 rokov porovnaním imunitných odpovedí po posilňovacej dávke (29. deň) s imunitnými odpoveďami získanými po 2. dávke primárneho cyklu (57. deň) u mladých dospelých (vo veku 18 až 25 rokov) v tejto štúdií, v ktorej sa preukázala 93 % účinnosť. Účinnosť posilňovacej dávky 25 mikrogramov očkovacej látky Spikevax sa vyvodzuje, ak imunitné odpovede po podaní posilňovacej dávky (geometrická priemerná koncentrácia [GMC] neutralizačných protilátok [nAb] a miera sérologickej odpovede [SRR]) spĺňajú vopred stanovené kritériá non-inferiority (pre GMC aj SRR) v porovnaní s odpoveďami nameranými po ukončení primárneho cyklu 100 mikrogramov očkovacej látky Spikevax v podskupine mladých dospelých (18 až 25 rokov) v kľúčovej štúdií účinnosti u dospelých.

V otvorenej fáze tejto štúdie dostali účastníci vo veku od 6 rokov do 11 rokov jednu posilňovaciu dávku najmenej 6 mesiacov po ukončení primárneho cyklu (dve dávky s odstupom 1 mesiaca). Populácia na analýzu primárnej imunogenity zahŕňala 95 účastníkov s posilňovacou dávkou vo veku od 6 rokov do 11 rokov a náhodnú podskupinu 295 účastníkov zo štúdie mladých dospelých, ktorí dostali dve dávky očkovacej látky Spikevax s odstupom 1 mesiaca. Obe skupiny účastníkov zaradených do populácie na analýzu nemali pred prvou dávkou primárneho cyklu a pred posilňovacou dávkou žiadny sérologický ani virologický dôkaz infekcie SARS-CoV-2.

U 95 účastníkov bola v 29. deň po podaní posilňovacej dávky GMC 5 847,5 (95 % IS: 4 999,6; 6 839,1). SRR bola 100 (95 % IS: 95,9; 100,0). Skúmali sa sérové hladiny nAb u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov v podskupine na hodnotenie imunogenity podľa protokolu s negatívnym statusom SARS-CoV-2 pred podaním posilňovacej dávky a porovnanie s hladinami u mladých dospelých (vo veku 18 až 25 rokov). GMR GMC s posilňovacou dávkou bol v 29. deň v porovnaní s GMC u mladých dospelých v 57. dni 4,2 (95 % IS: 3,5; 5,0), čo spĺňa kritériá non-inferiority (t.j. dolná hranica 95 % IS > 0,667); rozdiel SRR bol 0,7 % (95 % IS: -3,5; 2,4), čo spĺňa kritériá non-inferiority (dolná hranica 95 % rozdielu SRR > -10 %).

Vopred stanovené kritériá úspešnosti pre primárny cieľ imunogenity boli splnené, čo umožnilo vyvodiť záver o účinnosti posilňovacej dávky očkovacej látky. Rýchla odpoveď na očkovaciu látku, ktorá sa prejavila do 4 týždňov od podania posilňovacej dávky, je dôkazom silného prvotného očkovania vyvolaného primárnym cyklom očkovacej látky Spikevax.

Neutralizačné protilátky proti B.1.617.2 (delta) variantu u detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov

Vzorky séra podskupín na hodnotenie imunogenity podľa protokolu (n = 134) prebiehajúcej pediatrickej štúdie získané na začiatku štúdie a v 57. deň sa testovali použitím PsVNA na základe B.1.617.2 (delta) variantu.

U detí vo veku od 6 rokov do 11 rokov bol GMFR od začiatku štúdie po 57. deň 81,77 (95 % IS: 70,38; 95,00) pre delta variant (meraný PsVNA). Okrem toho 99,3 % detí splnilo definíciu sérologickej odpovede.

Klinická účinnosť u detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov

Prebiehajúca štúdia fázy 2/3 sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť, znášanlivosť, reaktogenitu a účinnosť očkovacej látky Spikevax u zdravých detí vo veku od 6 mesiacov do 11 rokov. Do štúdie boli zaradené deti v 3 vekových skupinách: od 6 rokov do 11 rokov; od 2 rokov do 5 rokov; a od 6 mesiacov do 23 mesiacov.

U 5 476 účastníkov vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov, ktorí dostali dve dávky (v 0. a 1. mesiaci) očkovacej látky Spikevax (n = 4 105) alebo placebo (n = 1 371) a mali negatívny východiskový status SARS-CoV-2 (označovaných ako súbor na hodnotenie účinnosti podľa protokolu), sa vykonala deskriptívna analýza účinnosti hodnotiaca potvrdené prípady ochorenia COVID-19 zozbierané do dátumu ukončenia zberu údajov 21. februára 2022. Medzi účastníkmi, ktorým bola podaná očkovacia

látka Spikevax, a účastníkmi, ktorým bolo podané placebo, neboli žiadne významné rozdiely v demografických charakteristikách.

Medián dĺžky sledovania účinnosti po 2. dávke bol 71 dní u účastníkov vo veku od 2 rokov do 5 rokov a 68 dní u účastníkov vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov.

Účinnosť očkovacej látky v tejto štúdii bola pozorovaná v období, keď bol prevažujúcim variantom v obehú variant B.1.1.529 (omikron).

Účinnosť očkovacej látky v 2. časti pre súbor na hodnotenie účinnosti podľa protokolu pre prípady ochorenia COVID-19 14 dní alebo viac po 2. dávke s použitím „definície prípadu ochorenia COVID-19 P301“ (t.j. definície použitej v kľúčovej štúdii účinnosti u dospelých) bola 46,4 % (95 % IS: 19,8; 63,8) pre deti od 2 rokov do 5 rokov a 31,5 % (95 % IS: -27,7; 62,0) pre deti vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov.

Imunogenita u detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov

V prípade detí vo veku od 2 rokov do 5 rokov porovnanie odpovedí nAb v 57. dni v tejto 2. časti, v podskupine na hodnotenie imunogenity podľa protokolu (n = 264; 25 mikrogramov) s odpoveďami mladých dospelých (n = 295; 100 mikrogramov) preukázalo GMR 1,014 (95 % IS: 0,881; 1,167), čo spĺňa kritériá non-inferiority (t.j. dolná hranica 95 % IS pre GMR \geq 0,67; bodový odhad \geq 0,8). Geometrické priemerné násobné zvýšenie (*Geometric Mean Fold Rise*, GMFR) od východiskovej hodnoty do 57. dňa bolo u týchto detí 183,3 (95 % IS: 164,03; 204,91). Rozdiel v mierach sérologickej odpovede (SRR) medzi deťmi a mladými dospelými bol -0,4 % (95 % IS: -2,7 %, 1,5 %), čo tiež spĺňa kritériá non-inferiority (dolná hranica 95 % IS rozdielu SRR $>$ -10 %).

V prípade dojčiat a batoliat vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov porovnanie odpovedí nAb v 57. dni v tejto 2. časti, v podskupine na hodnotenie imunogenity podľa protokolu (n = 230; 25 mikrogramov) s odpoveďami mladých dospelých (n = 295; 100 mikrogramov) preukázalo GMR 1,280 (95 % IS: 1,115; 1,470), čo spĺňa kritériá non-inferiority (t.j. dolná hranica 95 % IS pre GMR \geq 0,67; bodový odhad \geq 0,8). Rozdiel v mierach SRR medzi dojčatami/batoľatami a mladými dospelými bol 0,7 % (95 % IS: -1,0 %, 2,5 %), čo tiež spĺňa kritériá non-inferiority (dolná hranica 95 % IS rozdielu v miere sérologickej odpovede $>$ -10 %).

V súlade s tým boli vopred stanovené kritériá úspešnosti pre primárny cieľ imunogenity splnené pre obe vekové skupiny, čo umožnilo vyvodit' účinnosť 25 mikrogramov u detí vo veku od 2 rokov do 5 rokov a u dojčiat a batoliat vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov (tabuľky 4 a 5).

Tabuľka 4. Zhrnutie pomeru geometrického priemeru koncentrácie a miery sérologickej odpovede – porovnanie osôb vo veku od 6 mesiacov do 23 mesiacov s účastníkmi vo veku od 18 rokov do 25 rokov – súbor na hodnotenie imunogenity podľa protokolu

		od 6 mesiacov do 23 mesiacov n = 230	od 18 rokov do 25 rokov n = 291	od 6 mesiacov do 23 mesiacov/ od 18 rokov do 25 rokov	
Test	Časový bod	GMC (95 % IS)*	GMC (95 % IS)*	Pomer GMC (95 % IS) ^a	Splnený cieľ non-inferiority (Á/N) ^b
SARS-CoV-2 neutralizačný test ^c	28 dní po 2. dávke	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Á
		Sérologická odpoveď % (95 % IS)^d	Sérologická odpoveď % (95 % IS)^d	Rozdiel v miere sérologickej odpovede % (95 % IS)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrický priemer koncentrácie

n = počet účastníkov s nechýbajúcimi údajmi na začiatku a v 57. deň

* Hodnoty protilátok uvádzané ako hodnoty pod dolnou hranicou stanovenia (Lower Limit Of Quantification, LLOQ) sa nahrádzajú hodnotou 0,5 x LLOQ. Hodnoty vyššie ako horná hranica stanovenia (Upper Limit Of Quantification, ULOQ) sa nahradia hodnotou ULOQ, ak nie sú k dispozícii skutočné hodnoty.

^a Hladiny protilátok po logaritmickej transformácii sa analyzujú pomocou modelu analýzy kovariancie (ANCOVA) s premennou skupiny (účastníci vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov a mladí dospelí) ako fixným efektom. Výsledné priemerné hodnoty LS, rozdiel priemerných hodnôt LS a 95 % IS sú na účely prezentácie spätne transformované na pôvodnú stupnicu.

^b Non-inferiorita sa vyhlási, ak dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre pomer GMC je väčšia ako 0,67 s bodovým odhadom > 0,8 a dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre rozdiel v miere sérologickej odpovede je väčšia ako -10 % s bodovým odhadom > -5 %.

^c Konečné geometrické priemery koncentrácie protilátok (GMC) v AU/ml boli stanovené pomocou mikroneutralizačného testu SARS-CoV-2.

^d Sérologická odpoveď v dôsledku očkovania špecifického pre SARS-CoV-2 RVP koncentrácia neutralizačných protilátok na úrovni subjektu je v protokole definovaná ako zmena z hodnoty pod LLOQ na hodnotu rovnú alebo vyššiu ako 4 x LLOQ, alebo aspoň 4-násobné zvýšenie, ak je východisková hodnota rovná alebo vyššia ako LLOQ. Sérologická odpoveď 95 % IS sa vypočíta pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

^e Rozdiel v miere sérologickej odpovede 95 % IS je vypočítaný pomocou Miettinen-Nurminenových (skóre) hraníc spoľahlivosti.

Tabuľka 5. Zhrnutie pomeru geometrického priemeru koncentrácie a miery sérologickej odpovede – porovnanie osôb vo veku od 2 rokov do 5 rokov s účastníkmi vo veku od 18 rokov do 25 rokov – súbor na hodnotenie imunogenity podľa protokolu

		od 2 rokov do 5 rokov n = 264	od 18 rokov do 25 rokov n = 291	od 2 rokov d 5 rokov/ od 18 rokov do 25 rokov	
Test	Časový bod	GMC (95 % IS)*	GMC (95 % IS)*	Pomer GMC (95% IS) ^a	Splnený cieľ non-inferiority (Á/N) ^b
SARS-CoV-2 neutralizačný test ^c	28 dní po 2. dávke	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Á
		Sérologická odpoveď % (95 % IS) ^d	Sérologická odpoveď % (95 % IS) ^d	Rozdiel v miere sérologickej odpovede % (95 % IS) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = geometrický priemer koncentrácie

n = počet účastníkov s nechýbajúcimi údajmi na začiatku a v 57. deň

Hodnoty protilátok uvádzané ako hodnoty pod dolnou hranicou stanovenia (LLOQ) sa nahrádzajú hodnotou 0,5 x LLOQ. Hodnoty vyššie ako horná hranica stanovenia (ULOQ) sa nahradia hodnotou ULOQ, ak nie sú k dispozícii skutočné hodnoty.

^a Hladiny protilátok po logaritmickej transformácii sa analyzujú pomocou modelu analýzy kovariancie (ANCOVA) s premennou skupiny (účastníci vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov a mladí dospelí) ako fixným efektom. Výsledné priemerné hodnoty LS, rozdiel priemerných hodnôt LS a 95 % IS sú na účely prezentácie spätne transformované na pôvodnú stupnicu.

^b Non-inferiorita sa vyhlási, ak dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre pomer GMC je väčšia ako 0,67 s bodovým odhadom > 0,8 a dolná hranica 2-stranného 95 % IS pre rozdiel v miere sérologickej odpovede je väčšia ako -10 % s bodovým odhadom > -5 %.

^c Konečné geometrické priemery koncentrácie protilátok (GMC) v AU/ml boli stanovené pomocou mikroneutralizačného testu SARS-CoV-2.

^d Sérologická odpoveď v dôsledku očkovania špecifického pre SARS-CoV-2 RVP koncentrácia neutralizačných protilátok na úrovni subjektu je v protokole definovaná ako zmena z hodnoty pod LLOQ na hodnotu rovnú alebo vyššiu ako 4 x LLOQ, alebo aspoň 4-násobné zvýšenie, ak je východisková hodnota rovná alebo vyššia ako LLOQ. Sérologická odpoveď 95 % IS sa vypočíta pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

^e Rozdiel v miere sérologickej odpovede 95 % IS je vypočítaný pomocou Miettinen-Nurminenových (skóre) hraníc spoľahlivosti.

Staršie osoby

Očkovacia látka Spikevax (pôvodná) bola hodnotená u osôb vo veku 6 mesiacov a starších vrátane 3 768 účastníkov vo veku 65 rokov a starších. Účinnosť očkovacej látky Spikevax (pôvodná) u starších osôb (≥ 65 rokov) zodpovedala účinnosti u mladších dospelých osôb (18 - 64 rokov).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s očkovacou látkou Spikevax (pôvodná) v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Celková toxicita

Štúdie celkovej toxicity sa uskutočnili na potkanoch (intramuskulárne podané až 4 dávky prevyšujúce dávku u ľudí raz za 2 týždne). Pozoroval sa prechodný a reverzibilný edém a erytém v mieste podania injekcie, a prechodné a reverzibilné zmeny vo výsledkoch laboratórnych testov (vrátane zvýšených hodnôt eozinofilov, aktivovaného parciálneho tromboplastínového času a fibrinogénu). Výsledky naznačujú, že riziko toxicity u ľudí je nízke.

Genotoxicita/karcinogenita

In vitro a *in vivo* štúdie genotoxicity sa vykonali s novou lipidovou zložkou SM-102 očkovacej látky. Výsledky naznačujú veľmi nízky potenciál genotoxicity u ľudí. Neboli vykonané štúdie karcinogenity.

Reprodukčná toxicita

V štúdiu vývinovej toxicity sa 0,2 ml forma očkovacej látky obsahujúca rovnaké množstvo mRNA (100 mikrogramov) a ďalšie zložky ako v jednorazovej dávke očkovacej látky Spikevax (pôvodná) podávanaj u ľudí podala samiciam potkanov intramuskulárnou cestou štyrikrát: 28 a 14 dní pred párením a v 1. a 13. gestačný deň. Odpoveď protilátkami proti SARS-CoV-2 sa vyskytla u zvierat-matiek pred párením až do konca štúdie v 21. dni laktácie, ako aj u plodov a potomkov. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky na samičiu fertilitu, graviditu, embryofetálny vývoj, vývoj mláďat ani postnatálny vývoj súvisiace s očkovacou látkou. K dispozícii nie sú žiadne údaje o prechode očkovacej látky Spikevax (pôvodná) cez placentu alebo o jej vylučovaní do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

SM-102 (heptadekán-9-yl 8-{{2-hydroxyetyl}}[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino} oktanoát)
cholesterol
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC)
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-metoxypolyetylén glykol-2000 (PEG2000-DMG)
trometamol
trometamólium-chlorid
kyselina octová
trihydrát octanu sodného
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ani riediť.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená viacdávková injekčná liekovka (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia)

9 mesiacov pri teplote -50 °C až -15 °C.

V rámci 9-mesačného obdobia sa môže neotvorená injekčná liekovka s očkovacou látkou po vybratí z mrazničky uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, chránená pred svetlom, maximálne po dobu 30 dní. V rámci tohto obdobia sa injekčné liekovky môžu prepravovať najviac 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (pozri časť 6.4).

Chemická a fyzikálna stabilita bola tiež preukázaná pre neotvorené injekčné liekovky s očkovacou látkou pri uchovávaní po dobu 12 mesiacov pri teplote -50 °C až -15 °C **pod podmienkou, že po rozmrazení a uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C**, chránená pred svetlom, **sa neotvorená injekčná liekovka použije do maximálne 14 dní** (namiesto 30 dní, ak sa uchováva pri teplote -50 °C až -15 °C po dobu 9 mesiacov) a celkový čas uchovávania nepresiahne 12 mesiacov.

Po rozmrazení sa očkovacia látka nesmie znovu zmrazovať.

Neotvorená očkovacia látka sa môže uchovávať po vybratí z chladničky po dobu maximálne 24 hodín pri teplote 8 °C až 25 °C.

Prepichnutá viacdávková injekčná liekovka (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia)

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 19 hodín pri teplote 2 °C až 25 °C po prvom prepichnutí (v rámci povoleného času použiteľnosti 30 dní, respektíve 14 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a vrátane 24 hodín pri teplote 8 °C až 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má očkovacia látka použiť okamžite. Ak sa očkovacia látka nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

Neotvorená jednodávková injekčná liekovka (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia)

9 mesiacov pri teplote -50 °C až -15 °C.

V rámci 9-mesačného obdobia sa môžu jednodávkové injekčné liekovky po vybratí z mrazničky uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, chránené pred svetlom, maximálne po dobu 30 dní. V rámci tohto obdobia sa jednodávkové injekčné liekovky môžu prepravovať najviac 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (pozri časť 6.4).

Chemická a fyzikálna stabilita bola tiež preukázaná pre neotvorené jednodávkové injekčné liekovky pri uchovávaní po dobu 12 mesiacov pri teplote -50 °C až -15 °C **pod podmienkou, že po rozmrazení a uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C**, chránená pred svetlom, **sa jednodávková injekčná liekovka použije do maximálne 14 dní** (namiesto 30 dní, ak sa uchováva pri teplote -50 °C až -15 °C po dobu 9 mesiacov) a celkový čas uchovávania nepresiahne 12 mesiacov.

Po rozmrazení sa očkovacia látka nesmie znovu zmrazovať.

Jednodávkové injekčné liekovky sa môžu uchovávať po vybratí z chladničky po dobu maximálne 24 hodín pri teplote 8 °C až 25 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia v naplnenej injekčnej striekačke

9 mesiacov pri teplote -50 °C až -15 °C.

V rámci 9-mesačného obdobia sa môžu naplnené injekčné striekačky po vybratí z mrazničky uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, chránené pred svetlom, maximálne po dobu 30 dní (pozri časť 6.4).

Chemická a fyzikálna stabilita bola tiež preukázaná pre neotvorené naplnené injekčné striekačky pri uchovávaní po dobu 12 mesiacov pri teplote -50 °C až -15 °C **pod podmienkou, že po rozmrazení**

a uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C, chránená pred svetlom, **sa naplnená injekčná striekačka použije do maximálne 14 dní** (namiesto 30 dní, ak sa uchováva pri teplote -50 °C až -15 °C po dobu 9 mesiacov) a celkový čas uchovávania nepresiahne 12 mesiacov.

Po rozmrazení sa očkovacia látka nesmie znovu zmrazovať.

Naplnené injekčné striekačky sa môžu uchovávať po vybratí z chladničky po dobu maximálne 24 hodín pri teplote 8 °C až 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia (viacdávkové injekčné liekovky)

Uchovávajúte v mrazničke pri teplote -50 °C až -15 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rozmrazení, pozri časť 6.3.

Podmienky uchovávania viacdávkovej injekčnej liekovky po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

Preprava rozmrazených viacdávkových injekčných liekoviek v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C
Ak nie je možná preprava pri teplote -50 °C až -15 °C, podľa dostupných údajov je možná preprava jednej alebo viacerých rozmrazených injekčných liekoviek v tekutom stave trvajúca najviac 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (v rámci času použiteľnosti 30 dní, respektíve 14 dní pri teplote 2 °C až 8 °C). Po rozmrazení a preprave v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C sa injekčné liekovky nesmú znovu zmrazovať a až do použitia sa majú uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia (jednodávkové injekčné liekovky)

Uchovávajúte v mrazničke pri teplote -50 °C až -15 °C.

Jednodávkovú injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rozmrazení, pozri časť 6.3.

Preprava jednodávkových injekčných liekoviek v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C
Ak nie je možná preprava pri teplote -50 °C až -15 °C, podľa dostupných údajov je možná preprava jednej alebo viacerých rozmrazených jednodávkových injekčných liekoviek v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C (v rámci času použiteľnosti 30 dní, respektíve 14 dní pri teplote 2 °C až 8 °C). Po rozmrazení a preprave v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C sa jednodávkové injekčné liekovky nesmú znovu zmrazovať a až do použitia sa majú uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia v naplnenej injekčnej striekačke

Uchovávajúte v mrazničke pri teplote -50 °C až -15 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rozmrazení, pozri časť 6.3.

Preprava rozmrazených naplnených injekčných striekačiek v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C
Ak nie je možná preprava pri teplote -50 °C až -15 °C, podľa dostupných údajov je možná preprava jednej alebo viacerých rozmrazených naplnených injekčných striekačiek v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C (v rámci času použiteľnosti 30 dní, respektíve 14 dní pri teplote 2 °C až 8 °C). Po rozmrazení a preprave v tekutom stave pri teplote 2 °C až 8 °C sa naplnené injekčné striekačky nesmú opätovne zmraziť a až do použitia sa majú uchovávať pri teplote 2 °C až 8 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia (viacdávkové injekčné liekovky)

2,5 ml alebo 5 ml disperzie vo viacdávkovej injekčnej liekovke (sklo typu 1 alebo ekvivalent skla typu 1 alebo cyklický olefinový polymér s vnútornou bariérovou vrstvou) so zátkou (chlórbutylová guma) a modrým odklápacím plastovým viečkom s uzáverom (hliníkový uzáver).

Veľkosť balenia:

10 viacdávkových injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 ml.

10 viacdávkových injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka obsahuje 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia (jednodávkové injekčné liekovky)

0,5 ml disperzie v jednodávkovej injekčnej liekovke (sklo typu 1 alebo ekvivalent skla typu 1) so zátkou (chlórbutylová guma) a modrým odklápacím plastovým viečkom s uzáverom (hliníkový uzáver).

Veľkosť balenia: 10 jednodávkových injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia v naplnenej injekčnej striekačke

0,5 ml disperzie v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový polymér) s piestovou zátkou (potiahnutá brómbutylovou gumou) a uzáverom hrotu (brómbutylová guma, bez ihly).

Naplnená injekčná striekačka je balená v 5 priehľadných blistroch, z ktorých každý obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky.

Veľkosť balenia: 10 naplnených injekčných striekačiek. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Túto očkovaciu látku má pripravovať a podávať vyškolený zdravotnícky pracovník aseptickým postupom na zabezpečenie sterility disperzie.

Uchovávajúte injekčné liekovky a naplnené injekčné striekačky v mrazničke pri teplote -50 °C až -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramov/50 mikrogramov)/ml injekčná disperzia (viacdávkové injekčné liekovky)

Po rozmrazení je očkovacia látka pripravená na podanie.

Nepretrepávajúte ani neriedíte. Obsah injekčnej liekovky krúživým pohybom opatrne premiešajte po rozmrazení a pred každým odobratím dávky.

Ubezpečte sa, že injekčná liekovka má modré odklápacie viečko a že názov lieku je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ak má injekčná liekovka modré odklápacie viečko a názov lieku je Spikevax 0,1 mg/ml alebo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku pre túto liekovú formu.

Zátku prepichnete podľa možnosti vždy na inom mieste. Neprepichujte injekčnú liekovku viac ako 20-krát.

V každej viacdávkovej injekčnej liekovke je určitý objem navyše, aby sa zabezpečilo, že možno odobrať 5 dávok alebo 10 dávok po 0,5 ml, alebo 10 alebo 20 dávok po 0,25 ml, v závislosti od veľkosti liekovky.

Pred použitím rozmrazte každú viacdávkovú injekčnú liekovku podľa nižšie uvedených pokynov (tabuľka 6). Po rozmrazení injekčnej liekovky v chladničke ju pred podaním nechajte 15 minút stáť pri izbovej teplote.

Tabuľka 6. Pokyny na rozmrazovanie viacdávkových injekčných liekoviek pred použitím

Konfigurácia	Pokyny na rozmrazovanie a trvanie rozmrazovania			
	Teplota rozmrazovania (v chladničke)	Trvanie rozmrazovania	Teplota rozmrazovania (pri izbovej teplote)	Trvanie rozmrazovania
Viacdávková injekčná liekovka	2 °C - 8 °C	2 hodiny a 30 minút	15 °C - 25 °C	1 hodina

Pokyny po rozmrazení

Neprepichnutá injekčná liekovka

Maximálne časy

30
dni

V chladničke, v rámci času použiteľnosti 7 mesiacov
2 °C až 8 °C

24
hodín

Uchovávajte v chlade až do izbovej teploty
8 °C až 25 °C

14
dni

V chladničke, v rámci času použiteľnosti 12 mesiacov
2 °C až 8 °C

24
hodín

Uchovávajte v chlade až do izbovej teploty
8 °C až 25 °C



Po odobratí prvej dávky

Maximálny čas

19
hodín

V chladničke alebo pri izbovej teplote

Injekčná liekovka sa má uchovávať pri teplote 2 °C až 25 °C. Zaznamenajte dátum a čas zlikvidovania na označení injekčnej liekovky. Prepichnutú injekčnú liekovku zlikvidujte po 19 hodinách.



Každú dávku očkovacej látky odoberte z injekčnej liekovky novou sterilnou ihlou a striekačkou pri každom podaní injekcie, aby nedošlo k prenosu infekčných látok z jednej osoby na druhú.
Dávka v striekačke sa má použiť okamžite.

Po prepichnutí injekčnej liekovky na účely odobrania prvej dávky sa má očkovacia látka použiť ihneď a po 19 hodinách sa má zlikvidovať.

Všetka nepoužitá očkovacia látka alebo odpad vzniknutý z očkovacej látky sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Očkovaciu látku po rozmrazení **NIKDY** znova nezmrázajte

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia (jednodávkové injekčné liekovky)

Po rozmrazení je očkovacia látka pripravená na podanie.

Nepretrepávajújte ani nerieďte. Obsah injekčnej liekovky krúživým pohybom opatrne premiešajte po rozmrazení a pred odobratím dávky.

Ubezpečte sa, že injekčná liekovka má modré odklápacie viečko a že názov lieku je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ak má injekčná liekovka modré odklápacie viečko a názov lieku je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku pre túto liekovú formu.

Pred použitím rozmrazte každú jednodávkovú injekčnú liekovku podľa nižšie uvedených pokynov. Každá jednodávková injekčná liekovka alebo vonkajší obal obsahujúci 10 injekčných liekoviek sa môže rozmraziť, buď v chladničke alebo pri izbovej teplote (tabuľka 7).

Tabuľka 7. Pokyny na rozmrazovanie jednodávkových injekčných liekoviek a vonkajšieho obalu pred použitím

Konfigurácia	Pokyny na rozmrazovanie a trvanie rozmrazovania			
	Teplota rozmrazovania (v chladničke)	Trvanie rozmrazovania	Teplota rozmrazovania (pri izbovej teplote)	Trvanie rozmrazovania
Jednodávková injekčná liekovka	2 °C až 8 °C	45 minút	15 °C až 25 °C	15 minút
Vonkajší obal	2 °C až 8 °C	1 hodina a 45 minút	15 °C až 25 °C	45 minút

Ak sa injekčné liekovky rozmrazujú pri teplote 2 °C až 8 °C, pred podaním nechajte jednotlivé injekčné liekovky stáť približne 15 minút pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).

Podávanie

Očkovacia látka sa musí podávať intramuskulárne. Uprednostňovaným miestom je deltový sval ramena. Nepodávajte túto očkovaciu látku intravaskulárne, subkutánne ani intradermálne.

Viacdávkové injekčné liekovky

Podávanie

Obsah injekčnej liekovky krúživým pohybom opatrne premiešajte po rozmrazení a pred každým odobratím dávky. Očkovacia látka je pripravená na podanie hneď po rozmrazení.
Nepretrepávajte ani neriedte.

Pred podaním injekcie skontrolujte každú dávku:

Skontrolujte, či je tekutina v injekčnej liekovke aj injekčnej striekačke **biela až sivo biela**

Skontrolujte objem injekčnej striekačky

Očkovacia látka môže obsahovať biele alebo priehľadné častice, ktoré sú súčasťou produktu.

Ak je dávkovanie nesprávne alebo došlo k zmene farby či sú prítomné iné častice, očkovaciu látku nepodávajte.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramov/25 mikrogramov injekčná disperzia v naplnenej injekčnej striekačke

Obsah naplnenej injekčnej striekačky nepretrepávajte ani neriedte.

Každá naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie. Po rozmrazení je očkovacia látka pripravená na podanie.

Z každej naplnenej injekčnej striekačky sa môže podať jedna (1) dávka 0,5 ml.

Očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sa dodáva v jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke (bez ihly) obsahujúcej 0,5 ml (25 mikrogramov elazomeranu a 25 mikrogramov imelazomeranu) mRNA a pred podaním sa musí rozmraziť.

Každú naplnenú injekčnú striekačku pred použitím rozmrazte podľa nižšie uvedených pokynov. Injekčné striekačky sa môžu rozmrazovať v blistrových baleniach (každý blister obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky) alebo vo svojom vonkajšom obale, buď v chladničke, alebo pri izbovej teplote (tabuľka 8). Po rozmrození injekčnej liekovky v chladničke ju pred podaním nechajte 15 minút stáť pri izbovej teplote.

Tabuľka 8. Pokyny na rozmrazovanie naplnených injekčných striekačiek Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a vonkajšieho obalu pred použitím

Konfigurácia	Pokyny na rozmrazovanie a trvanie rozmrazovania			
	Teplota rozmrazovania (v chladničke) (°C)	Trvanie rozmrazovania (minúty)	Teplota rozmrazovania (pri izbovej teplote) (°C)	Trvanie rozmrazovania (minúty)
Naplnená injekčná striekačka v blistrovom balení	2 - 8	55	15 - 25	45
Vonkajší obal	2 - 8	155	15 - 25	140

Ubezpečte sa, že názov lieku v naplnenej injekčnej striekačke je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ak je názov lieku Spikevax 50 mikrogramov alebo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku pre túto liekovú formu.

Pokyny na zaobchádzanie s naplnenými injekčnými striekačkami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

- Pred podaním nechajte každú naplnenú injekčnú striekačku stáť 15 minút pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C).
- Nepretrepávajte.
- Naplnená injekčná striekačka sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby.
- Očkovacia látka Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je biela až sivobiela disperzia. Môže obsahovať biele alebo priehľadné častice, ktoré sú súčasťou produktu. Očkovaciu látku nepodávajte, ak má zmenenú farbu alebo obsahuje iné častice.
- Ihly nie sú súčasťou balenia s naplnenými injekčnými striekačkami.
- Použite sterilnú ihlu vhodnej veľkosti na intramuskulárnu injekciu (21G alebo tenšie ihly).
- Odstráňte uzáver hrotu z injekčnej striekačky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek.
- Ihlu nasadzte otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým bezpečne neodrží na injekčnej striekačke.
- Keď ste pripravený na podanie, odstráňte kryt ihly.
- Podajte celú dávku intramuskulárne.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

Madrid 28002
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. januára 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.