

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati». Le seguenti informazioni sul prodotto verranno aggiornate regolarmente non appena saranno disponibili nuovi dati e rapporti sulla sicurezza.

## Spikevax XBB.1.5

### Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

#### Composizione

##### Principi attivi

Concentrazione	Contenitore	Dosaggio	Concentrazione della dispersione per preparazione iniettabile
0,10 mg/ml	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 ml  Solo per uso singolo	Una dose (0,5 ml) contiene 50 µg andusomeran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose da 2,5 ml (capsula di chiusura a strappo in plastica, di colore blu)	5 dosi da 0,5 ml	
	Flaconcino monodose da 0,5 ml (capsula di chiusura a strappo in plastica, di colore blu)	1 dose da 0,5 ml  Solo per uso singolo	

Andusomeran è un mRNA a singolo filamento con capping in 5' prodotto dai corrispondenti modelli di DNA nell'ambito di una trascrizione *in vitro* acellulare che codifica per la glicoproteina spike (S) virale di SARS-CoV-2 (XBB.1.5). L'mRNA è inserito in nanoparticelle lipidiche.

### *Sostanze ausiliarie*

SM-102, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metil-poliossietilene (PEG2000 DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni dose da 0,5 ml contiene 0,017 mg di sodio.

### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Dispersione per preparazione iniettabile (pH 7,0-8,0) di colore da bianco a biancastro.

Ogni flacone multidose contiene 2,5 ml di dispersione.

Ogni flacone monodose contiene 0,5 ml di dispersione.

Ogni siringa preriempita contiene 0.5 ml di dispersione.

Una dose (0,5 ml) contiene 50 µg andusomeran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Spikevax XBB.1.5 è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

### **Posologia/impiego**

Spikevax XBB.1.5 deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

La siringa preriempita è destinata all'uso singolo.

I flaconcini multidosi di Spikevax XBB.1.5. Un massimo di 5 dosi da 0,5 ml possono essere prelevate da ciascun flaconcino da 2,5 ml.

I flaconcini monodosi di Spikevax XBB.1.5 sono monodose. Un massimo di 1 dose da 0,5 ml può essere prelevate da ciascun flaconcino da 0,5 ml.

Per l'applicazione si dovrebbero usare aghi di calibro 21G o più sottili. **Le siringhe preriempite vengono fornite senza aghi.**

### *Vaccinazione*

<b>Età</b>	<b>Posologia</b>	<b>Raccomandazioni aggiuntive</b>
Soggetti di età pari o superiore a 18 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 ml, somministrata per via intramuscolare.	Spikevax XBB.1.5 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Persone di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 ml, somministrata per via intramuscolare.	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 ml, somministrata per via intramuscolare.	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.

#### *Tracciabilità*

Al fine di garantire la tracciabilità dei medicinali di produzione biotecnologica, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere documentati a ogni trattamento.

#### *Persone anziane*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età  $\geq 65$  anni.

#### *Bambini*

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax XBB.1.5 in soggetti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora dimostrate. Non sono disponibili dati.

Spikevax XBB.1.5 non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni.

#### *Modo di somministrazione*

Spikevax XBB.1.5 deve essere somministrato per via intramuscolare. La sede preferita è la regione deltoidea nella parte superiore del braccio.

Non somministrare questo vaccino per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Per l'applicazione e il prelievo dai flaconcini e per la somministrazione dalle siringhe preriempite si devono usare aghi da 21G o più sottili.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali, né deve essere diluito.

Per le precauzioni da adottare prima di somministrare il vaccino, vedere la sezione «Avvertenze e misure precauzionali».

Per le istruzioni relative a scongelamento, manipolazione e smaltimento del vaccino, vedere la rubrica «Altre indicazioni».

### **Controindicazioni**

Spikevax XBB.1.5 è controindicato nei soggetti con reazioni allergiche gravi note (ad es. anafilassi) a qualsiasi componente del vaccino o a una dose precedente del vaccino anti-COVID-19 di Moderna (vedere "Composizione").

### **Avvertenze e misure precauzionali**

#### Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili un trattamento medico e una supervisione adeguati nel caso di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione di Spikevax XBB.1.5.

A seguito della vaccinazione si consiglia un periodo di osservazione da definirsi nei seguenti termini:

- 30 minuti:
  - negli individui che in passato hanno sviluppato una reazione allergica immediata a un'altra vaccinazione o a un'altra terapia iniettabile (di qualsiasi gravità).
  - negli individui che in passato hanno manifestato episodi di anafilassi per qualsiasi motivo.
- 15 minuti:
  - tutti gli altri individui

Coloro che manifestano una reazione anafilattica in seguito a una dose precedente Spikevax non devono ricevere una dose successiva del vaccino.

#### Miocardite e pericardite

Dopo vaccinazione con Spikevax sussiste un aumentato rischio di miocardite e pericardite. La maggior parte dei casi è stata segnalata in giovani uomini, di età compresa tra 18 e 24 anni. Tali eventi hanno evidenziato un'insorgenza principalmente entro 14 giorni, e sono stati osservati con maggiore frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima e con minore frequenza dopo le dosi successive (cfr. la rubrica «Effetti indesiderati»). I dati disponibili suggeriscono che la maggior parte

dei casi è tipicamente lieve e i soggetti mostrano una tendenza a recuperare in tempi brevi dopo trattamento standard ed essere stati a riposo. Alcuni casi hanno richiesto supporto in terapia intensiva. Sebbene non sia stato stabilito un nesso di causalità, sono stati riportati eventi fatali in casi molto rari. I dati post-omologazione indicano inoltre che la miocardite e la pericardite conseguenti alla vaccinazione hanno generalmente una durata più breve e minore gravità rispetto alla miocardite o pericardite infettiva. Non sono ancora disponibili informazioni sulle potenziali sequele a lungo termine.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

#### Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in soggetti immunocompromessi, compresi quelli soggetti in terapia immunosoppressiva, e potrebbero essere inferiori (cfr. le rubriche «Effetti indesiderati» e «Proprietà/effetti»).

La raccomandazione di considerare una dose aggiuntiva per i soggetti gravemente immunocompromessi (cfr. «Posologia/impiego») si basa sull'evidenza sierologica con pazienti immunocompromessi dopo trapianto di organi solidi (cfr. «Effetti indesiderati» e «Proprietà/effetti»).

#### Persone a rischio di sanguinamento

Come per le altre iniezioni intramuscolari, Spikevax deve essere somministrato con cautela nei soggetti con disturbi emorragici, come l'emofilia, o nei soggetti attualmente in terapia anticoagulante, per evitare il rischio di formazione di ematomi dopo l'iniezione.

#### Reazioni associate all'ansia

In relazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni associate all'ansia, tra cui reazione vasovagale (sincope), iperventilazione o reazioni associate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

#### Malattia concomitante

In soggetti con malattia febbrile severa o infezione acuta la vaccinazione deve essere posticipata.

#### Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS) nei primi giorni dopo la vaccinazione con Spikevax (Original). Gli operatori sanitari devono essere a

conoscenza dei segni e dei sintomi della CLS per riconoscere e trattare tempestivamente tale condizione. Nei soggetti con anamnesi di CLS, la pianificazione della vaccinazione deve essere effettuata in collaborazione con esperti medici competenti.

### Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota ed è ancora in fase di determinazione tramite studi clinici in corso.

### Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax XBB.1.5 potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

### Sostanze ausiliarie con effetti noti

#### *Sodio*

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,5 ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **Interazioni**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### Altri vaccini

Non sono disponibili dati per valutare la somministrazione concomitante di Spikevax XBB.1.5 con altri vaccini.

### **Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza*

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sull'uso di Spikevax XBB.1.5 nelle donne in gravidanza. I dati disponibili su Spikevax XBB.1.5 somministrato a donne in gravidanza non sono sufficienti a fornire informazioni sui rischi associati al vaccino in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionofetale, parto o sviluppo post-natale (v. «Dati preclinici»).

#### *Allattamento*

Non è noto se Spikevax XBB.1.5 venga escreto nel latte umano. Non sono disponibili dati per valutare gli effetti di Spikevax XBB.1.5 sul neonato allattato al seno o sulla produzione/escrezione di latte. Pertanto, l'uso di Spikevax XBB.1.5 non è raccomandato nelle madri che allattano al seno.

#### *Fertilità*

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani con l'uso del Spikevax XBB.1.5.

## Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Spikevax XBB.1.5 sulla capacità di guidare veicoli e sulla capacità di usare macchine. Alcuni degli effetti menzionati nella rubrica «Effetti indesiderati» possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchine.

## Effetti indesiderati

### *Riassunto del profilo di sicurezza*

### *Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni*

La sicurezza di Spikevax Original è stata valutata in uno studio clinico in corso di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco condotto negli Stati Uniti su 30.351 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=15.185) o placebo (n=15.166) (NCT04470427). Al momento della vaccinazione l'età media della popolazione era di 52 anni (range 18-95); 22.831 (75,2%) partecipanti erano di età compresa tra 18 e 64 anni e 7.520 (24,8%) partecipanti erano di età pari o superiore a 65 anni.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: dolore in sede di iniezione (92%), stanchezza (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), brividi (45,4%), nausea/vomito (23%), tumefazione/dolorabilità ascellare (19,8%), febbre (15,5%), tumefazione (14,7%) e arrossamento (10%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sono state normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata.

Complessivamente, l'incidenza di alcune reazioni avverse è stata più elevata nei gruppi di età inferiore: l'incidenza di tumefazione/dolorabilità ascellare, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito e febbre è stata maggiore negli adulti di età compresa tra 18 e <65 anni rispetto a quelli di età ≥65 anni. Le reazioni avverse sistemiche e locali sono state segnalate più frequentemente dopo la Dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1.

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alla seguente frequenza:

molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100) raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente (Tabella 1).

### **Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici condotti su Spikevax e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 18 anni**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Molto comune	Linfoadenopatia*
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Raro	Anafilassi
	Non nota	Ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta** Ipoestesia Parestesia
<b>Patologie cardiache</b>	Molto raro	Miocardite Pericardite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Nausea/vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria acuta e ritardata
	Non nota	Eritema multiforme Orticaria meccanica Orticaria cronica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Mialgia Artralgia
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Dolore in sede di iniezione Stanchezza Brividi Piressia

		Tumefazione in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione
	Comune	Orticaria in sede di iniezione Eruzione cutanea in sede di iniezione Reazione ritardata in sede di iniezione***
	Non comune	Prurito in sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso****
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Non nota	Disturbi mestruali*****

\*La linfadenopatia è stata rilevata come linfadenopatia ascellare sullo stesso lato della sede di iniezione. In alcuni casi sono stati interessati altri linfonodi (ad es. cervicali, sovraclaveari).

\*\*Nel corso dell'intero periodo di follow-up di sicurezza, paralisi facciale periferica acuta è stata segnalata in tre partecipanti nel gruppo Spikevax e in un partecipante nel gruppo placebo. L'insorgenza nei partecipanti del gruppo vaccino è stata a 22, 28 e 32 giorni dopo la Dose 2.

\*\*\* Con reazione tardiva nella sede dell'iniezione si intendevano dolori, eritema e gonfiore e il tempo mediano all'insorgenza è stato di 9 giorni dopo la prima iniezione e di 11 giorni dopo la seconda iniezione. La durata mediana è stata di 4 giorni dopo la prima iniezione e di 4 giorni dopo la seconda iniezione.

\*\*\*\*Si sono verificati due eventi avversi gravi di tumefazione del viso in persone che hanno ricevuto il vaccino e avevano una storia di iniezioni di filler dermatologici. L'insorgenza della tumefazione è stata segnalata rispettivamente al giorno 1 e al giorno 3 dopo la vaccinazione.

\*\*\*\*\* Casi di post-marketing. La maggior parte dei casi di flusso mestruale abbondante è stata segnalata come non grave e di natura temporanea.

#### *Partecipanti che hanno ricevuto una vaccinazione di richiamo (booster originale)*

Sono disponibili solo dati limitati (di 167 partecipanti) relativi alla vaccinazione di richiamo (booster) con Spikevax. Questo studio di conferma della dose di fase 2, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, ancora in corso, ha esaminato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (NCT04405076). In questo studio 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 ml a distanza di 1 mese) di Spikevax nel ciclo di vaccinazione primario. Durante una fase in aperto dello studio, 167 di questi partecipanti hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 ml) almeno 6 mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario. In questo gruppo sono stati osservati 2 casi di pericardite correlati temporalmente con la somministrazione della vaccinazione di richiamo (vedere l'avvertenza

relativa alla miocardite/pericardite). Per il resto, il profilo degli effetti collaterali osservato per la vaccinazione di richiamo è stato simile a quello osservato dopo la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario.

#### *Vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron*

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax vengono valutate in uno studio in corso, in aperto, di fase II/III, condotto con partecipanti di età pari o superiore ai 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax Bivalent Original / Omicron e 377 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax originale (monovalente).

La vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron ha evidenziato un profilo di reattogenicità simile a quello della vaccinazione di richiamo con il booster di Spikevax originale come seconda vaccinazione di richiamo. Anche la frequenza degli effetti indesiderati dopo la vaccinazione con Spikevax Bivalent Original / Omicron è stata simile o inferiore rispetto a una prima vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (50 µg) e rispetto alla seconda dose di Spikevax nell'ambito del ciclo di vaccinazione primario (100 µg). Non sono stati rilevati nuovi segnali di sicurezza.

#### *Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 (vaccinazione di richiamo)*

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono attualmente oggetto di valutazione in uno studio di fase II/III in corso, in aperto, con partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 511 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg) e 376 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (monovalente, 50 µg).

La vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 ha mostrato un profilo di reattogenicità simile a quello della vaccinazione di richiamo con il booster originale Spikevax come secondo richiamo. Anche la frequenza degli effetti collaterali dopo la vaccinazione con Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 è risultata simile o inferiore rispetto a una prima vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (50 µg) e rispetto alla seconda dose di Spikevax nel ciclo di vaccinazione primario (100 µg). Non sono stati rilevati nuovi segnali di sicurezza. La frequenza degli effetti collaterali non sembra essere aumentata nei partecipanti che avevano già contratto l'infezione da SARS-CoV-2 rispetto ai partecipanti che non avevano contratto l'infezione prima di ricevere la vaccinazione di richiamo.

#### *Spikevax XBB.1.5 (vaccinazione di richiamo)*

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo con Spikevax XBB.1.5 sono oggetto di valutazione in uno studio di fase II/III in corso, in aperto, in soggetti adulti (mRNA-1273-P205, Parte J). In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto una vaccinazione

di richiamo con Spikevax XBB.1.5 (50 µg) e 51 partecipanti hanno ricevuto una vaccinazione di richiamo con un vaccino bivalente sperimentale (XBB.1.5 / Omicron BA.4-5, 50 µg).

Il profilo di reattogenicità della vaccinazione con Spikevax XBB.1.5 è risultato uguale a quello della vaccinazione con Spikevax (Original) o Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5. L'analisi ad interim non ha evidenziato reazioni locali o sistemiche di grado 4 né eventi avversi fatali o gravi. Il tempo mediano di follow-up per entrambi i gruppi di vaccinazione in questa analisi ad interim è stato di 20 giorni (intervallo di 20-22 giorni con data di cut-off 16 maggio 2023).

#### Spikevax (Original) in soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax (Original) sono state valutate in uno studio di fase 3b a due parti, in aperto, su adulti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT), inclusi trapianti di reni e fegato (mRNA-1273-P304). È stata somministrata una dose di 100 microgrammi (0,5 ml), che era la dose omologata al tempo in cui lo studio è stato condotto.

Nella Parte A, 128 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una terza dose di Spikevax (Original). Nella Parte B, 159 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una dose di richiamo almeno 4 mesi dopo l'ultima dose (quarta dose per i vaccini a mRNA e terza dose per i vaccini non a mRNA).

Spikevax (Original), somministrato secondo il ciclo di vaccinazione primario di tre dosi più quarta dose (di richiamo), è stato ben tollerato con un profilo di sicurezza accettabile nei soggetti SOT. La reattività era in linea con il noto profilo di Spikevax (Original). Non sono emersi dati di sicurezza imprevisti.

#### Notifica di effetti collaterali sospetti

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di un sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un eventuale trattamento sintomatico.

### **Proprietà/effetti**

*Codice ATC*

J07BN01

### *Meccanismo d'azione*

Spikevax XBB.1.5 codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2 stabilizzata in prefusione. A seguito dell'iniezione intramuscolare, le cellule assorbono le nanoparticelle lipidiche riuscendo a rilasciare al loro interno la sequenza di mRNA per la traduzione in proteina. Il sistema di rilascio dell'mRNA si basa sul principio e sull'osservazione che le cellule *in vivo* possono assorbire l'mRNA, tradurlo ed esprimere l'antigene proteico nella conformazione desiderata. L'mRNA veicolato non entra nel nucleo cellulare né interagisce con il genoma; non è replicante e la sua espressione è transitoria. La proteina subisce una modifica e traslocazione post-traduzionale divenendo una proteina Spike correttamente ripiegata e completamente funzionale che viene inserita nella membrana cellulare della/e cellula/e esprimente/i. La proteina Spike è legata alla membrana, imitando la presentazione di un'infezione naturale.

La proteina Spike espressa di SARS-CoV-2 viene quindi riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene estraneo: ciò induce una risposta sia delle cellule T che delle cellule B. La risposta immunitaria alla proteina Spike determina risposte funzionali anticorpali e delle cellule T e la generazione di popolazioni di cellule della memoria immunitaria.

L'mRNA modificato a livello dei nucleosidi in Spikevax XBB.1.5 (andusomeran) è formulato in particelle lipidiche, che consentono il rilascio dell'mRNA modificato a livello dei nucleosidi all'interno delle cellule ospite per consentire l'espressione dell'antigene S di SARS-CoV-2. Il vaccino innesca una risposta immunitaria all'antigene S che protegge da COVID-19.

### *Farmacodinamica*

Non applicabile.

### *Efficacia clinica di Spikevax Original*

#### **Efficacia negli adulti di età pari o superiore a 18 anni**

Nello studio 1, studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco (NCT04470427) sono stati esclusi soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori negli ultimi 6 mesi, nonché partecipanti in gravidanza o con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. Non sono stati esclusi i partecipanti con malattia da HIV stabile. Non era consentita la somministrazione di qualsiasi vaccino nei 28 giorni precedenti o successivi a qualsiasi dose di Spikevax ad eccezione dei vaccini antinfluenzali, i quali potevano essere somministrati 14 giorni prima o 14 giorni dopo qualsiasi dose di Spikevax. Era inoltre richiesto che i partecipanti rispettassero un intervallo minimo di 3 mesi dopo aver ricevuto emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline prima dello studio per poter ricevere il placebo oppure Spikevax.

Sono stati osservati 30 351 soggetti in totale, per un periodo mediano di 92 giorni (range: 1-122), per l'insorgenza di COVID-19 dopo la Dose 1.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (di seguito indicata come Per-Protocol Set o PPS) ha compreso 28 207 soggetti che hanno ricevuto Spikevax (n=14 134) o placebo (n=14 073) e che erano negativi al SARS-CoV-2 al basale (tabella 2). La popolazione dello studio per la PPS era per il 47,4% di sesso femminile e per il 52,6% di sesso maschile; per il 79,5% bianca, per il 9,7% di etnia afroamericana, per il 4,6% asiatica e per il 6,2% di altre etnie. Il 19,7% dei partecipanti si era identificato come ispanico o latino. L'età mediana dei soggetti era di 53 anni (range:18-94). Per l'inclusione nella PPS era consentita una finestra di dosaggio da -7 a +14 giorni per la somministrazione della seconda dose (programmata al giorno 29). Il 98% di coloro che hanno ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 25 a 35 giorni dopo la Dose 1 (corrispondenti a una finestra da -3 a +7 giorni intorno all'intervallo di 28 giorni).

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) e da un Comitato di validazione clinica. L'efficacia del vaccino, complessiva e suddivisa per i principali gruppi di età, è presentata nella Tabella 2.

**Tabella 2: Analisi di efficacia primaria: casi confermati di COVID-19# indipendentemente dalla gravità, a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> - Per-Protocol Set**

Età Gruppo (anni)	Spikevax			Placebo			% di efficacia (IC al 95%)*
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	
<b>Tutti (≥18)</b>	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)
<b>da 18 a &lt;65</b>	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
<b>≥65</b>	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
<b>≥65 a &lt;75</b>	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4 (48,9; 93,9)
<b>≥75</b>	630	0	0	688	7	41,968	100 (NE, 100)

# COVID-19: malattia sintomatica che ha richiesto un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. Casi con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> dose

\*Efficacia del vaccino (VE) e intervallo di confidenza (IC) al 95% ottenuti dal modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

\*\*IC non aggiustato per molteplicità. Analisi statistiche aggiustate per molteplicità sono state condotte in un'analisi ad interim basata su meno casi di COVID-19, non riportata qui.

#### Efficacia contro COVID-19 di grado severo

Tra tutti i soggetti della popolazione PPS non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi dei 185 (16%) segnalati nel gruppo placebo. Dei 30 partecipanti con malattia di grado severo, 9 sono stati ricoverati, di cui 2 in un reparto di terapia intensiva. La maggior parte dei restanti casi severi soddisfaceva solo il criterio della saturazione dell'ossigeno (SpO<sub>2</sub>) per la definizione della malattia di grado severo (SpO<sub>2</sub> ≤93% in aria ambiente).

#### Analisi di efficacia aggiuntive

L'analisi per sottogruppi dell'efficacia del vaccino 14 giorni dopo la Dose 2 è presentata nella Tabella 3.

**Tabella 3: Analisi per sottogruppi dell'efficacia del vaccino anti-COVID-19 14 giorni dopo la Dose 2 secondo le valutazioni del Comitato di validazione (set di analisi di efficacia primaria) - Set per protocollo**

Sottogruppo	Spikevax			Placebo			% di efficacia (IC al 95%)**
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persone	
Rischio complessivo elevato*	3 206	4	5,227	3 167	43	57,202	90,9 (74,7; 96,7)
Rischio elevato* da 18 a <65	2 155	2	3,947	2 118	35	70,716	94,4 (76,9; 98,7)
Rischio non elevato* da 18 a <65	8 396	5	2,594	8 403	121	63,054	95,9 (90,0; 98,3)
Donne	6 768	7	4,364	6 611	98	62,870	93,1 (85,2; 96,8)
Uomini	7 366	4	2,352	7 462	87	50,730	95,4 (87,4; 98,3)

\*Soggetti a maggior rischio di COVID-19 severo a causa di almeno una condizione medica preesistente (malattia polmonare cronica, malattia cardiaca significativa, obesità grave, diabete, malattia epatica o infezione da HIV), indipendentemente dall'età

\*\*Efficacia del vaccino (VE) e intervallo di confidenza (IC) al 95% ottenuti dal modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

L'efficacia vaccinale dello Spikevax nella prevenzione di COVID-19, indipendentemente da precedente infezione da SARS-CoV-2 (stabilita tramite test sierologico e tampone nasofaringeo al

basale) a partire da 14 giorni dopo la Dose 2 era del 93,6% (intervallo di confidenza al 95% 88,5%, 96,4%).

#### Immunogenicità in soggetti immunocompromessi

È stato condotto uno studio specifico, controllato e randomizzato, su 120 soggetti che, in termini mediani, erano stati sottoposti a trapianto di diversi organi solidi (cuore, rene, rene e pancreas, fegato, polmone, pancreas) nei 3,57 anni precedenti (intervallo 1,99-6,75 anni). A 60 di questi soggetti è stata somministrata una terza dose di Spikevax a distanza di circa 2 mesi dalla seconda dose; come termine di paragone gli altri 60 soggetti hanno ricevuto una soluzione fisiologica come placebo. A quattro settimane post-terza dose si è registrato un aumento significativo del livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 in 55,0% dei soggetti del gruppo Spikevax e in 17,5% dei soggetti del gruppo placebo (10 su 57).

#### Immunogenicità in soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax (Original) sono state valutate in uno studio di fase 3b a due parti, in aperto, su adulti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT), inclusi trapianti di reni e fegato (mRNA-1273-P304). È stata somministrata una dose di 100 microgrammi (0,5 ml), che era la dose omologata al tempo in cui lo studio è stato condotto.

Nella Parte A, 128 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una terza dose di Spikevax (Original). Nella Parte B, 159 soggetti sottoposti a SOT hanno ricevuto una dose di richiamo almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Nell'ambito dello studio, l'immunogenicità è stata valutata mediante misurazione degli anticorpi neutralizzanti contro lo pseudovirus che esprime il ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 (D614G) a 1 mese dalla dose 2, dalla dose 3, dalla dose di richiamo e fino a 12 mesi dall'ultima dose nella Parte A, e fino a 6 mesi dalla dose di richiamo nella Parte B.

Tre dosi di Spikevax (Original) hanno indotto più alti titoli anticorpali neutralizzanti rispetto a prima della dose 1 e a dopo la dose 2. Una più alta percentuale di soggetti SOT che hanno ricevuto tre dosi ha raggiunto la sierorispota rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto due dosi. I livelli di anticorpi neutralizzanti osservati nei partecipanti SOT fegato che avevano ricevuto tre dosi erano comparabili alle risposte post-dose 2 osservate in partecipanti adulti immunocompetenti, negativi al basale per SARS-CoV-2 in questo studio e nello studio P301. Nei partecipanti SOT rene le risposte anticorpali neutralizzanti hanno continuato a essere numericamente più basse dopo la dose 3 rispetto ai partecipanti SOT fegato. I livelli di neutralizzazione osservati un mese dopo la dose 3 si sono mantenuti fino a sei mesi, con livelli di anticorpi 26 volte superiori e un tasso di sierorispota del 67% rispetto al basale.

Una quarta dose (di richiamo) di Spikevax (Original) ha potenziato la risposta anticorpale neutralizzante nei partecipanti SOT rispetto alla dose 3, indipendentemente dai vaccini ricevuti in precedenza [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 o qualsiasi combinazione a base di mRNA]; tuttavia, i partecipanti SOT rene hanno mostrato risposte anticorpali neutralizzanti numericamente inferiori rispetto ai partecipanti SOT fegato.

Immunogenicità in soggetti di età pari o superiore a 18 anni - che hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo originale (booster; 0,25 ml, 50 µg)

Uno studio volto alla conferma della dose, di fase 2, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, ancora in corso, ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax in partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni (NCT04405076). In questo studio 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 ml a distanza di 1 mese) di Spikevax nel ciclo di vaccinazione primario. Durante una fase open label, 149 di questi partecipanti (Per-Protocol Set) hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 ml) almeno 6 mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del ciclo di vaccinazione primario. Al giorno 29 dalla sua somministrazione la singola dose di richiamo (0,25 ml) si è dimostrata immunogenica e non inferiore rispetto all'immunogenicità al giorno 57 del ciclo primario (due dosi da 0,5 ml a distanza di 1 mese) in un sottogruppo di partecipanti di età pari o superiore a 18 anni nello studio sugli adulti.

Sono disponibili solo dati a breve termine sull'immunogenicità; allo stato attuale non si dispone di informazioni sulla protezione a lungo termine e sulla memoria immunologica.

Immunogenicità in soggetti di età pari o superiore ai 18 anni dopo la vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax Bivalent Original / Omicron (0,5 mL, 50 µg)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax vengono valutate in uno studio in corso, in aperto, di fase II/III, condotto con partecipanti di età pari o superiore ai 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax Bivalent Original / Omicron e 377 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con 50 µg di Spikevax originale.

Nello studio P205 Parte G sono state valutate la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità del vaccino Spikevax bivalente, contenente quantità uguali di mRNA delle sequenze della proteina spike del SARS-CoV-2 originale e della variante Omicron (25 µg dell'originale/25 µg di Omicron), quando somministrato come seconda vaccinazione di richiamo a soggetti adulti che, almeno 3 mesi prima dell'inclusione nello studio, avevano ricevuto 2 dosi di Spikevax (100 µg) come ciclo di vaccinazione primario e una dose di richiamo con Spikevax originale (monovalente, 50 µg). Nello studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax Bivalent Original / Omicron (50 µg) come seconda vaccinazione di richiamo, e il gruppo della Parte F costituiva un gruppo di paragone interno, non contemporaneo, con il gruppo vaccinato con Spikevax Bivalent Original / Omicron.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità primaria si basava sulla popolazione di immunogenicità primaria, comprendente partecipanti che all'inizio dello studio (prima della vaccinazione di richiamo) non mostravano segni di infezione da SARS-CoV-2. Nell'analisi primaria, la media geometrica stimata dei titoli (GMT) degli anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus SARS-CoV-2 originale e il relativo IC 95% 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron e Spikevax originale sono stati, rispettivamente, di 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) e 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Il GMR (IC 97,5%) è stato di 1,22 (1,08; 1,37) e ha soddisfatto il criterio predefinito di non inferiorità (limite inferiore dell'IC 97,5%  $\geq$  0,67). Il tasso di risposta sierologica (SAR) al virus SARS-CoV-2 originale e il relativo IC 95% 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron e Spikevax originale sono stati, rispettivamente, del 100 % (98,9; 100) e del 100 % (98,6; 100). La differenza nel SAR è stata pari a 0 e ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite inferiore dell'IC  $>$  -10 %).

Nell'analisi primaria, il SAR (IC 95%) a Omicron 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron e Spikevax originale è stato, rispettivamente, del 100 % (98,9; 100) e del 99,2 % (97,2; 99,9). La differenza nel SAR (IC 97,5%) è stata dell'1,5 % (-1,1; 4,0) e ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite inferiore dell'IC  $>$  -10 %).

I GMT stimati degli anticorpi neutralizzanti diretti contro Omicron al giorno 29 sono stati, rispettivamente, di 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) e 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) nei gruppi che avevano ricevuto una vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron o con Spikevax originale. Il GMR (IC 97,5%) è stato di 1,75 (1,49; 2,04) e ha soddisfatto il criterio predefinito di superiorità (limite inferiore dell'IC  $>$  1).

### **Immunogenicità in soggetti di età pari o superiore ai 18 anni dopo la vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 (0,5 mL, 25 µg/25 µg)**

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una vaccinazione di richiamo bivalente con Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono attualmente oggetto di valutazione in uno studio di fase II/III in corso, in aperto, con partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 511 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg) e 376 partecipanti hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (monovalente, 50 µg).

Nello studio P205 Parte H sono state valutate la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 somministrato come seconda vaccinazione di richiamo ad adulti che in precedenza avevano ricevuto due dosi di Spikevax originale (monovalente, 100 µg) come immunizzazione di base e una prima vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (monovalente, 50 µg). Nello studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax originale (monovalente, 50 µg) come seconda vaccinazione di richiamo, e il gruppo della Parte F costituiva un

gruppo di paragone interno, non contemporaneo, con il gruppo vaccinato con Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità primaria si basava sulla popolazione di immunogenicità primaria, comprendente partecipanti che all'inizio dello studio (prima della vaccinazione di richiamo) non mostravano segni di infezione da SARS-CoV-2. Nell'analisi primaria, la media geometrica stimata dei titoli (GMT) degli anticorpi neutralizzanti diretti contro il virus SARS-CoV-2 originale e il relativo IC 95% 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 e Spikevax originale (monovalente) sono stati, rispettivamente, di 87,9 (72,2, 107,1) e 2324,6 (1921,2, 2812,7). Il GMR al giorno 29 di Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 rispetto alla vaccinazione di richiamo con Spikevax originale (monovalente, 50 µg) è stato di 6,29 (5,27, 7,51) e ha soddisfatto il criterio prespecificato di superiorità (limite inferiore dell'IC >1).

I GMT stimati degli anticorpi neutralizzanti (IC 95%) diretti contro Omicron BA.4/BA.5, aggiustati per titolo pre-vaccinazione di richiamo e fascia d'età, sono stati, rispettivamente, di 2747,3 (2399,2; 3145,9) e 436,7 (389,1; 490,0) 28 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 e Spikevax originale (monovalente, 50 µg). Il GMR (IC 95%), pari a 6,29 (5,27; 7,51), ha soddisfatto il criterio prespecificato di non inferiorità (limite inferiore dell'IC >0,667).

*Immunogenicità in soggetti di età pari o superiore a 18 anni dopo vaccinazione con Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 µg) rispetto al vaccino bivalente sperimentale XBB.1.5 / BA.4-5 (0,5 ml, 25 µg / 25 µg)*

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax XBB.1.5 (50 µg di mRNA della proteina spike di Omicron XBB.1.5) e di un vaccino bivalente contenente la stessa quantità di mRNA della proteina spike di Omicron XBB.1.5 e Omicron BA.4-5 (25 µg di XBB.1.5 / 25 µg di BA.4-5) sono oggetto di valutazione in uno studio di fase II/III, in aperto, con partecipanti di età pari o superiore a 18 anni. In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto Spikevax XBB.1.5 e 51 partecipanti hanno ricevuto il vaccino bivalente sperimentale XBB.1.5 / BA.4-5 (mRNA-1273-P205 Parte J). I due gruppi sono stati randomizzati in rapporto 1:1 con procedura open-label. I vaccini sono stati somministrati come quinta dose a partecipanti adulti che avevano precedentemente ricevuto un'immunizzazione di base con due dosi di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19, una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19 e una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA bivalente Original/Omicron BA.4-5. Al 15° giorno, Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente sperimentale XBB.1.5 / BA.4-5 hanno provocato forti reazioni neutralizzanti contro XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 e D614G.

Nel gruppo di immunogenicità secondo il protocollo, comprendente tutti i partecipanti con e senza precedente infezione da SARS-CoV-2 (N=49 per Spikevax XBB.1.5 e N=50 per i gruppi XBB.1.5 / BA.4-5 bivalente), il tasso di incremento della media geometrica (GMFR) al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e XBB.1.5 / BA.4-5 bivalente è stato rispettivamente di 16,7 (12,8, 21,7) e 11,6 (8,7, 15,4) rispetto a XBB.1.5 e di 6,3 (4,8, 8,2) e 5,3 (3,9, 7,1) rispetto a BA.4-5. Per le

varianti non incluse nei vaccini, il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino sperimentale bivalente XBB.1.5 / BA.4-5 è stato di 11,4 (8,5, 15,4) e 9,3 (7,0, 12,3) rispetto a XBB.1.16, di 5,8 (4,7, 7,3) e 6,1 (4,6, 7,9) rispetto a BQ.1.1 e 2,8 (2,2, 3,5) e 2,3 (1,9, 2,8) rispetto a D614G.

## **Farmacocinetica**

### *Assorbimento*

Non applicabile.

### *Distribuzione*

Non applicabile.

### *Metabolismo*

Non applicabile.

### *Eliminazione*

Non applicabile.

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è necessaria per i vaccini.

## **Dati preclinici**

Spikevax non è stato valutato per la cancerogenicità o l'infertilità maschile negli animali. Data la somministrazione a breve termine di Spikevax, non sono necessari studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di Spikevax.

### *Tossicologia animale*

La somministrazione intramuscolare di Spikevax (o di altri vaccini sperimentali a mRNA di Moderna), utilizzando la stessa formulazione, ogni 2 settimane, fino a 4 dosi nei ratti a dosi comprese tra 9 e 150 µg/dose ha causato eritema ed edema transitori nella sede di iniezione, aumenti della temperatura corporea e una risposta infiammatoria sistemica generalizzata. Sono state osservate variazioni transitorie e reversibili nei test di laboratorio (compresi aumenti degli eosinofili, tempo di tromboplastina parziale attivata e fibrinogeno). È stata osservata una vacuolizzazione transitoria degli epatociti e/o ipertrofia delle cellule di Kupffer, spesso senza aumenti degli enzimi epatici, ed è stata considerata secondaria alla risposta infiammatoria sistemica. In generale, tutte le alterazioni si sono risolte entro 2 settimane.

### *Mutagenicità*

SM-102, una componente lipidica proprietaria di Spikevax, non è genotossico nella mutagenicità batterica e nei saggi di aberrazione cromosomica dei linfociti del sangue periferico umano. Sono stati condotti due test del micronucleo *in vivo* per via endovenosa con terapie a mRNA utilizzando la

stessa formulazione di nanoparticelle lipidiche (LNP) di Spikevax. I risultati equivoci osservati a concentrazioni sistemiche elevate sono stati probabilmente determinati dalla formazione di micronuclei secondari a una temperatura corporea elevata indotta da una risposta infiammatoria sistemica causata dall'LNP. Il rischio genotossico per gli esseri umani è considerato basso a causa dell'esposizione sistemica minima a seguito della somministrazione intramuscolare, della durata limitata dell'esposizione e dei risultati negativi *in vitro*.

#### *Tossicità per la riproduzione*

In uno studio sulla tossicità dello sviluppo, una formulazione vaccinale di 0,2 ml, contenente la stessa quantità di mRNA (100 microgrammi) e altri componenti inclusi in una singola dose umana di Spikevax è stata somministrata per via intramuscolare a femmine di ratto in quattro occasioni: nei giorni 28 e 14 prima dell'accoppiamento e nei giorni 1 e 13 della gestazione. Risposte di anticorpi al SARS-CoV-2 erano presenti nelle future madri da prima dell'accoppiamento fino alla fine dello studio (il giorno 21 dell'allattamento) nonché nei feti e nella prole.

Non ci sono stati effetti indesiderati associati al vaccino sulla fertilità femminile, sulla gravidanza né sullo sviluppo embrionofetale o postnatale della prole. Non sono disponibili dati sul trasferimento placentare o sull'escrezione nel latte materno del vaccino a mRNA-1273.

#### *Dati farmacologici e di efficacia sugli animali*

Sono state condotte valutazioni farmacologiche non cliniche in topi wild-type giovani e anziani (ceppi Balb/c, C57/BL6 e C4B6), criceti siriani dorati e primati non umani (rhesus macaques, NHP) al fine di testare l'immunogenicità di Spikevax e la protezione dal SARS-CoV-2. Questi studi non clinici hanno dimostrato che Spikevax era tollerato, immunogenico, ha protetto gli animali vaccinati a livelli di dosaggio di 1 µg/dose in topi e criceti e 30 µg/dose in NHP dalla replicazione del virus sia nel naso che nel tratto respiratorio inferiore dopo il challenge e non ha causato una malattia respiratoria potenziata (ERD) a livelli di dosaggio protettivi e sub-protettivi in questi modelli animali. Inoltre, sono state misurate le risposte attivate dalle cellule T CD4 del tipo 1 (Th1) in tutte le specie animali e una robusta risposta CD8 è stata misurata nei topi.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Questo medicamento non deve essere miscelato con altri medicinali né diluito.

#### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

#### *Flaconcini non aperti*

Il vaccino Spikevax XBB.1.5 non aperto può essere conservato in luogo fresco per un periodo massimo di 30 giorni a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C, a condizione che non sia stato aperto (puntura d'ago).

Il periodo di conservazione complessivo di un flaconcino non aperto dopo che è stato tolto dal luogo fresco di conservazione non può superare le 24 ore a una temperatura compresa fra 8°C e 25°C.

La stabilità chimico-fisica è stata dimostrata anche per i flaconcini di vaccino non aperte conservate fra -50°C e -15°C per 3 mesi oltre la data indicata con «EXP», a condizione che il flaconcino non aperta venga utilizzata entro un massimo di 14 giorni dopo lo scongelamento e la conservazione a 2°C - 8°C e sotto la protezione della luce (alternativa a 30 giorni di conservazione a 2°C - 8°C, dopo la conservazione fra -50°C e -15°C per un massimo di 9 mesi entro la data «EXP»).

#### *Stabilità dopo l'apertura (Flaconcini multidosi)*

Il flaconcino multidosi di Spikevax XBB.1.5 può essere conservato dopo la prima apertura per un periodo massimo di 6 ore a una temperatura compresa fra 2°C e 25°C.

#### *Siringhe preriempite*

La siringa preriempita Spikevax XBB.1.5 può essere conservata in frigorifero tra 2°C e 8°C per un massimo di 30 giorni prima dell'uso.

Il tempo totale di conservazione dopo la rimozione dalla cella frigorifera non deve superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 8°C e 25°C.

#### *Precauzioni particolari per la conservazione*

Conservare in congelatore (a temperature tra -50°C e -15°C).

Non conservare a temperature inferiori a -50°C.

Non ricongelare il flaconcino di Spikevax XBB.1.5 dopo averlo scongelato.

Conservare il contenitore nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

#### *Trasporto di flaconcini scongelati allo stato liquido a 2°C - 8°C*

Se non è possibile effettuare un trasporto tra -50°C e -15°C, secondo i dati disponibili è possibile trasportare uno o più flaconcini con vaccino allo stato liquido per un periodo massimo di 12 ore a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C. Il contenitore deve essere compatibile con temperature comprese fra 2°C e 8°C. La spedizione deve essere effettuata in normali condizioni di traffico stradale e aereo con riduzione al minimo di scosse e vibrazioni. Dopo lo scongelamento e il trasporto dello Spikevax XBB.1.5 allo stato liquido a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C i flaconcini non possono più essere ricongelati e devono essere conservati fino all'utilizzo a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C.

### *Trasporto di siringa preriempita scongelati allo stato liquido a 2°C - 8°C*

Se non è possibile effettuare un trasporto tra -50°C e -15°C, secondo i dati disponibili è possibile trasportare uno o più siringhe preriempite con vaccino allo stato liquido a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C. Il contenitore deve essere compatibile con temperature comprese fra 2°C e 8°C. La spedizione deve essere effettuata in normali condizioni di traffico stradale e aereo con riduzione al minimo di scosse e vibrazioni. Dopo lo scongelamento e il trasporto dello Spikevax XBB.1.5 allo stato liquido a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C i siringhe preriempite non possono più essere ricongelati e devono essere conservati fino all'utilizzo a una temperatura compresa fra 2°C e 8°C.

### *Indicazioni per la manipolazione*

Spikevax XBB.1.5 è una dispersione di colore da bianco a biancastro. Il vaccino può contenere particelle di colore bianco o traslucido correlate al prodotto. Ispezionare visivamente i flaconcini di Spikevax XBB.1.5 per verificare la presenza di particelle estranee e/o alterazioni del colore prima della somministrazione. Se esiste una di queste condizioni, il vaccino non deve essere somministrato.

### Siringhe preriempite

Non agitare né diluire il contenuto della siringa preriempita.

Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso. Una volta scongelato, il vaccino è pronto all'uso.

Verificare che il nome del prodotto della siringa preriempita sia Spikevax XBB.1.5.

Con ogni siringa preriempita è possibile somministrare una (1) dose di 0,5 ml.

Spikevax XBB.1.5 è fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,5 ml (50 microgrammi andusomeran) di mRNA e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Scongela ogni siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Le siringhe possono essere scongelate nei blister o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 4).

**Tabella 4. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax XBB.1.5 e delle scatole prima dell'uso**

Configurazione	Istruzioni per lo scongelamento e durata dello scongelamento			
	Temperatura di scongelamento (in frigorifero)	Durata dello scongelamento	Temperatura di scongelamento o (a temperatura ambiente)	Durata dello scongelamento

Siringa preriempta	2 °C – 8 °C	55 minuti	15 °C – 25 °C	45 minuti
Scatola	2 °C – 8 °C	155 minuti	15 °C – 25 °C	140 minuti

*Istruzioni per la manipolazione delle siringhe preriempte Spikevax XBB.1.5*

- Lasciare a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) ciascuna siringa preriempta per 15 minuti prima della somministrazione.
- Non agitare.
- La siringa preriempta deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax XBB.1.5 è una dispersione di colore da bianco a biancastro. Può contenere particelle bianche o traslucide correlate al prodotto. Non somministrare il vaccino se presenta scolorimento o contiene altro particolato.
- Gli aghi non sono inclusi nelle scatole delle siringhe preriempte.
- Usare un ago sterile della misura adatta per l'iniezione intramuscolare (aghi da 21 gauge o più sottili).
- Rimuovere la capsula in verticale ruotandolo in senso antiorario fino a quando non si stacca. Rimuovere la capsula di chiusura con un movimento lento e costante. Evitare di tirare la capsula mentre lo si gira.
- Inserire l'ago girando in senso orario fino a fissarlo saldamente alla siringa.
- Togliere il cappuccio dall'ago quando si è pronti per la somministrazione.
- Somministrare l'intera dose per via intramuscolare.

*Spikevax XBB.1.5 flaconcino multidose (2,5 ml)*

Una volta scongelato, il vaccino è pronto per l'uso.

Non agitare né diluire. Far roteare delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo.

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax XBB.1.5.

Si consiglia di perforare il tappo ogni volta in un punto diverso.

In ogni flaconcino è incluso un volume eccedente per assicurare che possano essere erogate 5 dosi da 0,5 mL.

Scongellare ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 5). Quando il flaconcino è scongelato in frigorifero, lasciarlo a temperatura ambiente per 15 minuti prima della somministrazione.

**Tabella 5. Istruzioni per lo scongelamento dei flaconcini multidose prima dell'uso**

Configurazione	Istruzioni per lo scongelamento e durata dello scongelamento			
	Temperatura di scongelamento (in frigorifero)	Durata dello scongelamento	Temperatura di scongelamento (a temperatura ambiente)	Durata dello scongelamento
Flaconcino multidose	2 °C – 8 °C	2 ore e 30 minuti	15 °C – 25 °C	1 ora

Questo prodotto è privo di conservanti. Una volta che il flaconcino è stato perforato dall'ago per prelevare la dose iniziale, la stabilità chimico-fisica in uso è stata documentata per un periodo di 19 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 25°C (compreso nell'intervallo di consumo previsto di 30 giorni a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, e di 24 ore a temperatura compresa tra 8°C e 25°C). Per ragioni microbiologiche, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che la modalità di apertura del flaconcino e di prelievo non preveda condizioni rigorosamente asettiche. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore. Non ricongelare.

*Spikevax XBB.1.5 flaconcino monodose (0,5 ml)*

Una volta scongelato, il vaccino è pronto per l'uso.

Non agitare né diluire. Far roteare delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima del prelievo.

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax XBB.1.5.

Scongellare ogni flaconcino monodose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Ciascun flaconcino monodose oppure l'intera scatola contenente 10 flaconcini possono essere scongelati in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 6).

**Tabella 6. Istruzioni per lo scongelamento dei flaconcini monodose e della scatola prima dell'uso**

Configurazione	Istruzioni per lo scongelamento e durata dello scongelamento			
	Temperatura di scongelamento (in frigorifero)	Durata dello scongelamento	Temperatura di scongelamento (a temperatura ambiente)	Durata dello scongelamento
Flaconcino monodose	2 °C – 8 °C	45 minuti	15 °C – 25 °C	15 minuti
Scatola	2 °C – 8 °C	1 ora e 45 minuti	15 °C – 25 °C	45 minuti

Se i flaconcini vengono scongelati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, tenere ciascun flaconcino a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) per circa 15 minuti prima della somministrazione.

I flaconcini scongelati e le siringhe riempite possono essere maneggiati alla luce diurna.

*Particolari precauzioni per lo smaltimento e altre indicazioni per la manipolazione*

Qualsiasi vaccino o materiale di scarto inutilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti locali.

Il vaccino deve essere preparato e somministrato da personale medico addestrato, operando in condizioni asettiche per garantire la sterilità della dispersione.

**Numero dell'omologazione**

69465 (Swissmedic) Spikevax XBB.1.5, siringa preriempita

69484 (Swissmedic) Spikevax XBB.1.5, flaconcino multidose 2,5 ml o flaconcino monodose 0,5 ml

**Confezioni**

Siringhe preriempite

Dimensioni delle confezioni:

10 siringhe preriempite. Ogni siringa preriempita contiene una dose di 0,5 ml.

1 siringa preriempita. Una siringa preriempita contiene una dose di 0,5 ml.

La siringa preriempita Spikevax XBB.1.5 è fornita in una siringa preriempita (polimero) con tappo dello stantuffo (gomma bromobutilica rivestita) e cappuccio della siringa (gomma bromobutilica), senza ago.

Flaconcino multidose

Dimensioni delle confezioni: 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 ml (2,5 ml flaconcino).

Spikevax XBB.1.5 in flaconcino è fornito in un flaconcino di vetro di tipo I (o equivalente di tipo I) da 10 ml con un tappo in elastomero clorobutilico rivestito con FluroTec da 20 mm e un tappo (blu) in plastica rimovibile con sigillo in alluminio.

#### Flaconcino monodose

Dimensioni delle confezioni: 10 flaconcini monodose. Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,5 ml (0,5 ml flaconcino).

Spikevax XBB.1.5 viene fornito in flaconcini da 2 ml di tipo I (o equivalente al tipo I) con tappi Westar rivestiti in Fluro-Tec da 13 mm e tappo in plastica flip-off (blu) con guarnizione in alluminio.

#### **Titolare dell'omologazione**

Moderna Switzerland GmbH, Basilea

#### **Stato dell'informazione**

Giugno 2024