

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze v předplněné injekční stříkačce
 mRNA vakcína proti onemocnění covid-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tabulka 1. Kvalitativní a kvantitativní složení přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Síla	Obal	Dávka (dávký)	Složení na dávku
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze	Vícedávková 2,5ml injekční lahvička (modré odtrhovací víčko)	5 dávek po 0,5 ml nebo 10 dávek po 0,25 ml	Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 25 mikrogramů elasomeranu a 25 mikrogramů imelasomeranu, mRNA vakcíny proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid) (zapouzdřené do lipidových nanočástic).
	Vícedávková 5ml injekční lahvička (modré odtrhovací víčko)	10 dávek po 0,5 ml nebo 20 dávek po 0,25 ml	Jedna dávka (0,25 ml) obsahuje 12,5 mikrogramů elasomeranu a 12,5 mikrogramů imelasomeranu, mRNA vakcíny proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid) (zapouzdřené do lipidových nanočástic).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze	Jednodávková 0,5 ml injekční lahvička (modré odtrhovací víčko)	1 dávka po 0,5 ml Pouze pro jednorázové použití.	Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 25 mikrogramů elasomeranu a 25 mikrogramů

Síla	Obal	Dávka (dávký)	Složení na dávku
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze v předplněné injekční stříkačce	Předplněná injekční stříkačka	1 dávka po 0,5 ml Pouze pro jednorázové použití.	imelasomeranu, mRNA vakcíny proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid) (zapouzdřené do lipidových nanočástic).

Elasomeran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) protein viru SARS-CoV-2 (original).

Imelasomeran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) protein viru SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze

Bílá až téměř bílá disperze (pH: 7,0–8,0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indikován k aktivní imunizaci a tím k prevenci onemocnění covid-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 6 let a starších, které již dříve absolvovaly alespoň primární očkování proti onemocnění covid-19 (viz body 4.2 a 5.1).

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku 12 let a starší

Dávka vakcíny Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,5 ml a podává se intramuskulárně.

Děti ve věku 6 let až 11 let

Dávka přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je 0,25 ml a podává se intramuskulárně.

Mezi podáním vakcíny Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a poslední předchozí dávkou vakcíny proti onemocnění covid-19 má být interval nejméně 3 měsíce.

Přípravek Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je indikován pouze u osob, které již podstoupily alespoň primární očkování proti onemocnění covid-19.

Podrobnosti o primárním očkování pro děti od 6 let jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Spikevax 0,2 mg/ml injekční disperze.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 u dětí mladších 6 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší osoby

U starších osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávkování.

Způsob podání

Vakcína má být podána intramuskulárně. Upřednostňovaným místem vpichu injekce je deltový sval horní části paže.

Tuto vakcínu nepodávejte intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně.

Vakcína se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s jinými vakcínami ani s jinými léčivými přípravky.

Opatření před podáním vakcíny viz bod 4.4.

Návod pro rozmrazení, zacházení s vakcínou a její likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita a anafylaxe

U osob, které dostaly vakcínu Spikevax (original – původní kmen), byly hlášeny případy anafylaxe. V případě anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být zajištěna okamžitá lékařská péče a dohled.

Po vakcinaci se doporučuje pečlivé sledování po dobu nejméně 15 minut. Další dávka vakcíny Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nemá být podána osobám, u kterých došlo k anafylaxi po podání předchozí dávky vakcíny Spikevax (original).

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Spikevax existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy.

Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména do 14 dnů. Byla pozorována častěji u mladších mužů a chlapců a častěji po druhé dávce než po první (viz bod 4.8).

Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování jedinci mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví příznaky naznačující myokarditidu nebo perikarditidu, například bolest na hrudi (akutní a přetrvávající), dušnost nebo palpitace.

Zdravotničtí pracovníci mají k diagnostice a léčbě tohoto onemocnění používat návody a postupy a/nebo se mají obrátit na specialisty.

Reakce spojené s úzkostí

Po jakékoli vakcinaci se mohou vyskytnout reakce spojené s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí (synkopa), hyperventilace nebo reakce spojené se stresem, a to jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité, aby byla zavedena opatření k zabránění poranění při mdlobě.

Souběžné onemocnění

U osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí je třeba vakcinaci odložit. Přítomnost mírné infekce a/nebo mírně zvýšené teploty není důvod k odložení vakcinace.

Trombocytopenie a poruchy koagulace

Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí je třeba vakcínu podávat s opatrností osobám podstupujícím antikoagulační léčbu nebo osobám s trombocytopenií nebo poruchami koagulace (jako je hemofilie), protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení nebo tvorbě modřin.

Vzplanutí syndromu kapilárního úniku

V prvních dnech po vakcinaci přípravkem Spikevax (original) bylo hlášeno několik případů vzplanutí syndromu kapilárního úniku. Zdravotničtí pracovníci si mají být vědomi známek a příznaků syndromu kapilárního úniku, aby tento stav mohli okamžitě rozpoznat a léčit. U jedinců s anamnézou syndromu kapilárního úniku je třeba naplánovat vakcinaci ve spolupráci s příslušnými zdravotnickými odborníky.

Doba ochrany

Doba ochrany poskytovaná vakcínou není známa, protože je stále hodnocena v probíhajících klinických studiích.

Omezená účinnost vakcíny

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcinace vakcínou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nemusí chránit všechny její příjemce.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcína Spikevax (včetně variantních formulací) smí být podávána současně s vakcínami proti chřipce (ve standardní a vysoké dávce) a se subjednotkovou vakcínou proti *herpes zoster* (pásovému oparu).

Jiné vakcíny podávané injekcí se mají aplikovat na jiná místa vpichu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 během těhotenství.

Velké množství údajů z pozorování těhotných žen očkovaných vakcínou Spikevax (original) během druhého a třetího trimestru však neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Přípravky se liší pouze v sekvenci spike proteinu a neexistují mezi nimi klinicky významné rozdíly v reaktogenitě, takže lze Spikevax bivalent/ Original Omicron BA.1 podávat během těhotenství.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 během kojení.

Systémová expozice této vakcíně je však u kojící matky zanedbatelná, a proto se žádné účinky na kojeného novorozence/dítě neočekávají. Observační údaje od žen, které po očkování vakcínou Spikevax (original) kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/děti. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lze podávat během kojení.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.8 však mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje dočasně ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dospělí

Bezpečnost vakcíny Spikevax (original) byla hodnocena v průběžné randomizované, placebem kontrolované, pro pozorovatele zaslepené klinické studii fáze 3 prováděné ve Spojených státech amerických, která zahrnovala 30 351 účastníků ve věku 18 let a starších, kteří dostali alespoň jednu dávku vakcíny Spikevax (original) (n = 15 185) nebo placebo (n = 15 166) (NCT04470427). V době vakcinace byl průměrný věk populace 52 let (rozmezí 18–95); 22 831 (75,2 %) účastníků bylo ve věku 18 let až 64 let a 7 520 (24,8 %) účastníků bylo ve věku 65 let a starších.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest v místě injekce (92 %), únava (70 %), bolest hlavy (64,7 %), myalgie (61,5 %), artralgie (46,4 %), zimnice (45,4 %), nauzea/zvracení (23 %), axilární zduření/citlivost (19,8 %), horečka (15,5 %), zduření v místě injekce (14,7 %) a zarudnutí (10 %). Nežádoucí účinky byly obvykle mírné nebo střední intenzity a odezněly během několika dní po vakcinaci. Mírně nižší frekvence příhod reaktogenity byla spojena s vyšším věkem.

Celkově byl výskyt některých nežádoucích účinků vyšší u mladších věkových skupin: výskyt axilárního zduření/citlivosti, únavy, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, zimnice, nauzey/zvracení a horečky byl vyšší u dospělých ve věku 18 let až < 65 let než u dospělých ve věku 65 let a více. Lokální a systémové nežádoucí účinky byly častěji hlášeny po 2. dávce než po 1. dávce.

Dospívající ve věku 12 let až 17 let

Údaje o bezpečnosti vakcíny Spikevax (original) u dospívajících byly získány z průběžné vícedílné, randomizované, placebem kontrolované, pro pozorovatele zaslepené klinické studie fáze 2/3 prováděné ve Spojených státech amerických. První část studie zahrnovala 3 726 účastníků ve věku 12 let až 17 let, kteří dostali alespoň jednu dávku vakcíny Spikevax (original) (n = 2 486) nebo placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Demografické charakteristiky u účastníků, kteří dostali vakcínu Spikevax (original), a účastníků, kteří dostali placebo, byly podobné.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 let až 17 let byly bolest v místě injekce (97 %), bolest hlavy (78 %), únava (75 %), myalgie (54 %), zimnice (49 %), axilární zduření/citlivost (35 %), artralgie (35 %), nauzea/zvracení (29 %), zduření v místě injekce (28 %), erytém v místě injekce (26 %) a horečka (14 %).

Tato studie dále přešla na otevřenou studii fáze 2/3, ve které 1 346 účastníků ve věku 12 let až 17 let dostalo posilovací dávku vakcíny Spikevax alespoň 5 měsíců po druhé dávce primární série. V otevřené části studie nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Děti ve věku 6 let až 11 let

Údaje o bezpečnosti vakcíny Spikevax (original) u dětí byly shromažďovány v průběžné dvoudílné randomizované klinické studii fáze 2/3 zaslepené pro pozorovatele, prováděné ve Spojených státech amerických a v Kanadě (NCT04796896). První část je otevřená studie bezpečnosti, výběru dávky a imunogenity a zahrnovala 380 účastníků ve věku 6 let až 11 let, kteří dostali alespoň 1 dávku (0,25 ml) vakcíny Spikevax (original). Druhá část je placebem kontrolovaná studie bezpečnosti a zahrnovala 4 016 účastníků ve věku 6 let až 11 let, kteří dostali alespoň 1 dávku (0,25 ml) vakcíny Spikevax (original) (n = 3 012), nebo placebo (n = 1 004). Druhé části se neúčastnil žádný z účastníků první části. Demografické charakteristiky účastníků, kteří dostali vakcínu Spikevax (original), byly podobné jako u účastníků, kteří dostali placebo.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 6 let až 11 let po podání primární série (ve 2. části) byly bolest v místě injekce (98,4 %), únava (73,1 %), bolest hlavy (62,1 %), myalgie (35,3 %), zimnice (34,6 %), nauzea/zvracení (29,3 %), axilární zduření/citlivost (27,0 %), horečka (25,7 %), erytém v místě injekce (24,0 %), zduření v místě injekce (22,3 %) a artralgie (21,3 %).

Protokol studie byl upraven, aby zahrnoval otevřenou fázi studie posilovací dávky, která zahrnovala 1 294 účastníků ve věku 6 let až 11 let, kteří dostali posilovací dávku vakcíny Spikevax (original) alespoň 6 měsíců po druhé dávce primární série. V otevřené části studie nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Děti ve věku 6 měsíců až 5 let

Průběžná randomizovaná, placebem kontrolovaná, pro pozorovatele zaslepená studie fáze 2/3 k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti, reaktogenity a účinnosti vakcíny Spikevax (original) byla provedena ve Spojených státech a Kanadě. Tato studie zahrnovala 10 390 účastníků ve věku 6 měsíců až 11 let, kteří dostali alespoň jednu dávku vakcíny Spikevax (n = 7 798) nebo placebo (n = 2 592).

Do studie byly zařazeny děti ve 3 věkových skupinách: 6 let až 11 let; 2 roky až 5 let; a 6 měsíců až 23 měsíců. Tato pediatrická studie zahrnovala 6 388 účastníků ve věku 6 měsíců až 5 let, kteří dostali alespoň jednu dávku vakcíny Spikevax (original) (n = 4 791) nebo placebo (n = 1 597). Demografické charakteristiky u účastníků, kteří dostali vakcínu Spikevax (original), a účastníků, kteří dostali placebo, byly podobné.

V této klinické studii byly po podání primární série nežádoucími účinky u účastníků ve věku 6 měsíců až 23 měsíců podrážděnost/pláč (81,5 %), bolest v místě injekce (56,2 %), ospalost (51,1 %), ztráta chuti k jídlu (45,7 %), horečka (21,8 %), zduření v místě injekce (18,4 %), erytém v místě injekce (17,9 %) a axilární zduření/citlivost (12,2 %).

Nežádoucí účinky po podání primární série u účastníků ve věku 24 měsíců až 36 měsíců byly bolest v místě injekce (76,8 %), podrážděnost/pláč (71,0 %), ospalost (49,7 %), ztráta chuti k jídlu (42,4 %), horečka (26,1 %), erytém v místě injekce (17,9 %), zduření v místě injekce (15,7 %) a axilární zduření/citlivost (11,5 %).

Nežádoucí účinky po podání primární série u účastníků ve věku 37 měsíců až 5 let byly bolest v místě injekce (83,8 %), únava (61,9 %), bolest hlavy (22,9 %), myalgie (22,1 %), horečka (20,9 %), zimnice (16,8 %), nauzea/zvracení (15,2 %), axilární zduření/citlivost (14,3 %), artralgie (12,8 %), erytém v místě injekce (9,5 %) a zduření v místě injekce (8,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedený bezpečnostní profil vychází z údajů získaných v několika placebem kontrolovaných klinických studiích:

- 30 351 dospělých osob ve věku ≥ 18 let,
- 3 726 dospívajících ve věku 12 let až 17 let,
- 4 002 dětí ve věku 6 let až 11 let,
- 6 388 dětí ve věku 6 měsíců až 5 let,
- ze zkušeností získaných po registraci vakcíny.

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
 Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
 Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
 Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti (tabulka 2).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky z klinických studií vakcíny Spikevax (original) a zkušeností získaných po registraci u dětí a osob ve věku 6 měsíců a starších

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Lymfadenopatie*
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaxe Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu†
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost/pláč†
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy Ospalost†
	Méně časté	Závrať
	Vzácné	Akutní periferní obrna lícního nervu‡ Hypestezie Parestezie
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida Perikarditida
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea/zvracení
	Časté	Průjem
	Méně časté	Bolest břicha§
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
	Méně časté	Kopřivka¶
	Není známo	Erythema multiforme Mechanická kopřivka Chronická kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie Artralgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení#
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce Únava Zimnice Pyrexie Zduření v místě injekce Erytém v místě injekce
	Časté	Kopřivka v místě injekce Vyrážka v místě injekce Pozdní reakce v místě injekce♣
	Méně časté	Pruritus v místě injekce
	Vzácné	Otok obličeje♥
	Není známo	Rozsáhlý otok vakcinované končetiny

*Lymfadenopatie byla zachycena jako axilární lymfadenopatie na stejné straně, jako bylo místo vpichu injekce. V některých případech byly postiženy jiné lymfatické uzliny (např. cervikální, supraklavikulární).

†Pozorováno u pediatrické populace (ve věku 6 měsíců až 5 let).

‡Během celého období sledování bezpečnosti byla hlášena akutní periferní obrna (paréza) lícního nervu třemi účastníky ve skupině s vakcínou Spikevax (original) a jedním účastníkem ve skupině s placebem. Nástup účinků u účastníků ze skupiny s vakcínou byl 22 dní, 28 dní a 32 dní po 2. dávce.

§U pediatrické populace (ve věku 6 let až 11 let) byla pozorována bolest břicha: 0,2 % ve skupině s vakcínou Spikevax (original) a 0 % ve skupině s placebem.

¶Kopřívka byla pozorována s akutním nástupem (během několika dnů po vakcinaci) nebo s opožděným nástupem (až přibližně dva týdny po vakcinaci).

#Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

♠Medián doby do nástupu účinku byl 9 dní po první injekci a 11 dní po druhé injekci. Medián trvání byl 4 dny po první injekci a 4 dny po druhé injekci.

♥Dvě závažné nežádoucí příhody otoku obličeje po podání vakcíny byly hlášeny u osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní. Nástup otoku byl hlášen 1., resp. 3. den vzhledem ke dni vakcinace.

Reaktogenita a bezpečnostní profil u 343 subjektů, které dostaly vakcínu Spikevax (original) a byly při výchozím stavu séropozitivní na SARS-CoV-2, byly srovnatelné se subjekty séronegativními na SARS-CoV-2 ve výchozím stavu.

Dospělí (posilovací dávka)

Bezpečnost, reaktogenita a imunogenita posilovací dávky vakcíny Spikevax (original) jsou hodnoceny v průběžné randomizované, placebem kontrolované studii fáze 2, zaslepené pro pozorovatele a s potvrzením dávky, u účastníků ve věku 18 let a starších (NCT04405076). V této studii dostalo 198 účastníků dvě dávky primární série vakcíny Spikevax (original) (0,5 ml, 100 mikrogramů, s odstupem 1 měsíce). V otevřené fázi této studie dostalo 167 z těchto účastníků jednu posilovací dávku (0,25 ml, 50 mikrogramů) nejdříve 6 měsíců po podání druhé dávky primární série. Profil nežádoucích účinků u posilovací dávky (0,25 ml, 50 mikrogramů) byl podobný jako po druhé dávce v primární sérii.

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

Bezpečnost, reaktogenita a imunogenita posilovací dávky přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 jsou hodnoceny v probíhající otevřené studii fáze 2/3 u účastníků ve věku 18 let a starších (mRNA-1273-P205). V této studii dostalo 437 účastníků posilovací dávku přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogramů a 377 účastníků posilovací dávku přípravku Spikevax (original) 50 mikrogramů.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 měl profil reaktogenity podobný posilovací dávce přípravku Spikevax (original) podávané jako druhá posilovací dávka. Frekvence nežádoucích účinků po imunizaci přípravkem Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 byla také podobná nebo nižší než u první posilovací dávky přípravku Spikevax (original) (50 mikrogramů) a druhé dávky primární série Spikevax (original) (100 mikrogramů). Bezpečnostní profil přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (medián doby sledování 113 dnů) byl podobný bezpečnostnímu profilu přípravku Spikevax (original) (medián doby sledování 127 dnů).

Vakcína Spikevax (originál) u příjemců transplantátu solidních orgánů

Bezpečnost, reaktogenita a imunogenita vakcíny Spikevax (originál) byly hodnoceny ve dvoudílné otevřené studii fáze 3b u dospělých příjemců transplantátu solidního orgánu (SOT), včetně transplantace ledvin a jater (mRNA-1273-P304). Byla podána dávka 100 mikrogramů (0,5 ml), což byla dávka povolená v době provádění studie.

V části A dostalo 128 příjemců SOT třetí dávku vakcíny Spikevax (originál). V části B dostalo 159 příjemců SOT posilovací dávku alespoň 4 měsíce po poslední dávce (čtvrtá dávka u vakcín s mRNA a třetí dávka u vakcín bez mRNA).

Reaktogenita byla v souladu se známým profilem vakcíny Spikevax (originál). Nebyla zjištěna žádná neočekávaná bezpečnostní zjištění.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Spikevax (original) je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Spikevax (original) bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 1,316 (95% CI: 1,299; 1,333) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 1,88 (95% CI: 0,956; 2,804) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného a uvedli přítom číslo šarže, pokud je k dispozici.

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje sledovat základní životní funkce a případně zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, covid-19 vakcíny, ATC kód: J07BN01

Mechanismus účinku

Vakcíny Spikevax (elasomeran) a Spikevax Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) obsahují mRNA zapouzdřenou v lipidových nanočásticích. Tato mRNA kóduje plnou délku spike proteinu viru SARS-CoV-2 modifikovaného 2 prolinovými substitucemi v doméně sedmičlenných repetit 1 (S-2P) ke stabilizaci spike proteinu do prefúzní konformace. Po podání intramuskulární injekce buňky v místě vpichu a spádové lymfatické uzliny zachytí lipidové nanočástice, čímž se do buněk dodá sekvence mRNA pro translaci do virového proteinu. Dodaná mRNA neproniká do buněčného jádra ani neinteraguje s genomem, nereplikuje se a je exprimována dočasně, zejména dendritickými buňkami a subkapsulárními

sinusovými makrofágy. Tento exprimovaný, membránově vázaný spike protein SARS-CoV-2 je poté rozpoznán imunitními buňkami jako cizí antigen. To vede k reakci T a B lymfocytů a k vytvoření neutralizačních protilátek, které mohou přispět k ochraně proti onemocnění covid-19.

Klinická účinnost

Imunogenita u dospělých – po posilovací dávce přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogramů/25 mikrogramů)

Bezpečnost, reaktogenita a imunogenita posilovací dávky přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 jsou hodnoceny v probíhající otevřené studii fáze 2/3 u účastníků ve věku 18 let a starších (mRNA-1273-P205). V této studii dostalo 437 účastníků posilovací dávku přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogramů a 377 účastníků posilovací dávku přípravku Spikevax (original) 50 mikrogramů.

Část G studie P205 ověřovala bezpečnost, reaktogenitu a imunogenitu přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 při podání jako druhé posilovací dávky dospělým, kteří už obdrželi dvě dávky přípravku Spikevax (original) (100 mikrogramů) v primární sérii a posilovací dávku přípravku Spikevax original (50 mikrogramů) nejméně 3 měsíce před zařazením. V části F studie P205 dostávali účastníci Spikevax (original) (50 mikrogramů) jako druhou posilovací dávku, přičemž v rámci studie sloužili jako nesoučasná srovnávací skupina pro část G, porovnávaná se dvěma posilovacími vakcínami, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a Spikevax (original), pokud byly podány jako druhé posilovací dávky.

V této studii byla primární imunogenita analyzována na souboru s primární imunogenitou; v něm byli účastníci, u nichž na počátku studie (před podáním posilovací dávky) nebyla zjištěna infekce SARS-CoV-2. V primární analýze byl 28 dní po podání posilovací dávky zjištěn odhadovaný geometrický průměr titru neutralizačních protilátek proti viru SARS-CoV-2 6 422,3 (s 95% CI 5 990,1; 6 885,7), pokud byla posilovací dávka provedena bivalentní vakcínou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, resp. 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9), pokud byla použita vakcína Spikevax (original). Tyto průměry vypovídají o odpovědi vůči původnímu kmeni viru SARS-CoV-2 (D614G), respektive o rozdílu v této odpovědi mezi bivalentní a původní vakcínou Spikevax. GMR (na hladině 97,5% CI) byl 1,22 (1,08; 1,37) a tak splňoval předem stanovené kritérium non-inferiority (dolní mez 97,5% CI \geq 0,67).

Odhadovaný geometrický průměr titru neutralizačních protilátek proti kmeni Omicron, BA.1 k 29. dni činil 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) u skupiny s bivalentní posilovací dávkou a 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) po posilovací dávce původní vakcínou. GMR (97,5% CI) činil 1,75 (1,49; 2,04) a splňoval tak předem stanovené kritérium superiority (dolní mez CI $>$ 1).

Tříměsíční perzistence protilátek posilovací vakcíny Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 proti onemocnění covid-19

Účastníci části G ve studii P205 byli zařazeni postupně k podání 50 mikrogramů přípravku Spikevax (original) (n = 376) nebo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) jako druhé posilovací dávky. U účastníků před posilovací dávkou nevystavených viru SARS-CoV-2 vyvolal přípravek Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 titry (pozorované GMT) neutralizačních protilátek proti Omicron-BA.1 významně vyšší (964,4 [834,4; 1 114,7]) než u přípravku Spikevax (original) (624,2 [533,1; 730,9]). Hodnoty proti původní variantě viru tři měsíce po posilovacích dávkách byly podobné.

Klinická účinnost u dospělých

U dospělých byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie (NCT04470427) fáze 3, zaslepená vůči pozorovateli. Ze studie byly vyloučeny imunokompromitované osoby nebo osoby užívající imunosupresiva v předchozích 6 měsících a rovněž těhotné ženy nebo osoby se známou infekcí virem SARS-CoV-2 v anamnéze. Účastníci se stabilním onemocněním virem HIV nebyli vyloučeni.

Vakcíny proti chřipce mohly být podány 14 dní před nebo 14 dní po jakékoli dávce vakcíny Spikevax (original). Účastníci rovněž museli dodržet minimální interval 3 měsíců po podání přípravků z krve/plazmy nebo imunoglobulinů před zařazením do studie, aby mohli dostat buď placebo, nebo vakcínu Spikevax (original).

Cílem studie bylo sledovat rozvoj onemocnění covid-19 u celkem 30 351 subjektů po dobu 92 dnů (medián) (rozmezí: 1–122).

Populace pro primární analýzu účinnosti (označovaná jako soubor pro analýzu dle protokolu nebo PPS – Per Protocol Set) zahrnovala 28 207 subjektů, které dostaly buď vakcínu Spikevax (original) (n = 14 134), nebo placebo (n = 14 073) a jejichž výchozí stav byl SARS-CoV-2 negativní. Populace PPS zahrnovala 47,4 % žen, 52,6 % mužů, 79,5 % bělochů, 9,7 % účastníků afroamerického původu, 4,6 % asijského původu a 6,2 % jiného původu. Celkem 19,7 % účastníků se identifikovalo jako hispánského nebo latinskoamerického původu. Medián věku subjektů byl 53 let (věkové rozmezí 18–94). Pro zahrnutí do PPS bylo povoleno dávkovací okno v rozmezí -7 až +14 dní pro podání druhé dávky (naplánované na 29. den). 98 % příjemců vakcíny dostalo druhou dávku za 25 až 35 dní po první dávce (odpovídá rozmezí -3 až +7 dnů kolem intervalu 28 dnů).

Případy onemocnění covid-19 byly potvrzeny polymerázovou řetězovou reakcí využívající reverzní transkriptázu (RT-PCR) a nezávislou hodnotící komisí. Účinnost vakcíny celkově a podle klíčových věkových skupin je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3: Analýza účinnosti vakcíny: potvrzení onemocnění covid-19[#] bez ohledu na závažnost, které začalo 14 dní po podání 2. dávky – PPS

Věková skupina (roky)	Spikevax (original)			Placebo			Účinnost vakcíny v % (95% CI) *
	Subjekty n	Případy onemocnění covid-19 n	Míra výskytu onemocnění covid-19 na 1 000 osoboroků	Subjekty n	Případy onemocnění covid-19 n	Míra výskytu onemocnění covid-19 na 1 000 osoboroků	
Celkem (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 let 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 onemocnění covid-19 vyžadující pozitivní výsledek RT-PCR a nejméně 2 systémové příznaky nebo 1 respirační příznak. Případy začínající 14 dní po 2. dávce.

*Účinnost vakcíny a 95% interval spolehlivosti (CI) ze stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik

**CI není upraven o multiplicitu. Statistické analýzy upravené o multiplicitu byly provedeny v průběžné analýze vycházející z méně případů onemocnění covid-19, které zde nejsou uvedeny.

Ze všech subjektů v PPS nebyly ve skupině s vakcínou hlášeny žádné případy závažného onemocnění covid-19 ve srovnání s 30 případy ze 185 (16 %) hlášenými ve skupině s placebem. Z 30 účastníků s těžkým onemocněním bylo 9 hospitalizováno, z toho 2 byli přijati na jednotku intenzivní péče. Většina

zbývajících těžkých případů splňovala pouze kritérium saturace kyslíkem (SpO₂) pro závažné onemocnění (≤ 93 % dýchající vzduch v místnosti).

Účinnost vakcíny Spikevax (original) k prevenci onemocnění covid-19, bez ohledu na předchozí infekci virem SARS-CoV-2 (stanoveno sérologií a testováním vzorků nazofaryngeálního stěru ve výchozím stavu) po 14 dnech po 2. dávce byla 93,6 % (95% CI: 88,6; 96,5).

Dále analýzy podskupin z pohledu primárního cílového parametru účinnosti ukázaly podobné odhady parametru účinnosti u všech pohlaví a etnických skupin a účastníků se zdravotními komorbiditami spojenými s vysokým rizikem těžkého onemocnění covid-19.

Imunogenita u dospělých – po posilovací dávce (0,25 ml, 50 mikrogramů)

Bezpečnost, reaktogenita a imunogenita posilovací dávky vakcíny Spikevax (original) jsou hodnoceny v probíhající randomizované, pro pozorovatele zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2 k potvrzení dávky u účastníků ve věku 18 let a starších (NCT04405076). V této studii dostalo 198 účastníků dvě dávky (0,5 ml, 100 mikrogramů s odstupem 1 měsíce) vakcíny Spikevax (original) jako primární sérii. V otevřené fázi dostalo 149 z nich (soubor Per Protocol Set) jednu posilovací dávku (0,25 ml, 50 mikrogramů) nejdříve 6 měsíců po podání druhé dávky v primární sérii. Bylo prokázáno, že jedna posilovací dávka (0,25 ml, 50 mikrogramů) vede ke geometricky průměrnému násobnému zvýšení (geometric mean-fold rise, GMFR) hodnot neutralizačních protilátek o 12,99 (95% interval spolehlivosti: 11,04; 15,29) 28 dnů po posilovací dávce oproti hodnotám před posilovací dávkou. Zvýšení GMFR hodnot neutralizačních protilátek činilo 1,53 (95% interval spolehlivosti: 1,32; 1,77) při porovnání hodnot 28 dnů po 2. dávce (primární série) a 28 dnů po posilovací dávce.

Imunogenita posilovací dávky po primárním očkování jinou schválenou vakcínou proti onemocnění covid-19 u dospělých

Bezpečnost a imunogenita vakcíny Spikevax (original) jako heterologní posilovací dávky byla zkoumána ve studii iniciované zkoušejícími se 154 účastníky. Minimální časový interval mezi primární sérií vakcíny proti onemocnění covid-19 na bázi vektoru nebo RNA a vakcínou Spikevax (original) jako posilovací dávkou byl 12 týdnů (rozmezí: 12 týdnů až 20,9 týdne). V uvedené studii byla jako posilovací podávána dávka 100 mikrogramů. Titry neutralizačních protilátek měřené testem neutralizačních protilátek proti pseudoviru byly hodnoceny 1. den před podáním a 15. a 29. den po podání posilovací dávky. Odpověď vyvolaná posilovací dávkou byla prokázána bez ohledu na primární očkování.

Dostupné jsou pouze údaje o krátkodobé imunogenitě; dlouhodobá ochrana a imunologická paměť nejsou zatím známy.

Bezpečnost a imunogenita sedmi vakcín proti onemocnění covid-19 jako třetí (posilovací) dávky ve Spojeném království

COV-BOOST je multicentrická, randomizovaná studie fáze 2 iniciovaná zkoušejícími, která se týká třetí, posilovací vakcíny proti onemocnění covid-19, s dílčím souborem účastníků k detailnímu zkoumání imunologie. Účastníky byli dospělí ve věku 30 let nebo starší, v dobrém fyzickém stavu (povoleny byly mírné až středně závažné, dobře kompenzované komorbidity), kteří dostali dvě dávky vakcíny Pfizer-BioNTech nebo Oxford-AstraZeneca (první dávku v prosinci 2020, lednu 2021 nebo únoru 2021) a v době zařazení do studie byli nejméně 84 dnů po druhé dávce. Vakcína Spikevax (original) zvýšila protilátkovou a neutralizační odpověď a byla dobře snášena bez ohledu na primární sérii. V uvedené studii byla jako posilovací podávána dávka 100 mikrogramů. Titry neutralizačních protilátek měřené testem neutralizačních protilátek proti pseudoviru byly hodnoceny 28. den po podání posilovací dávky.

Neutralizační protilátky proti variantě B.1.617.2 (delta) u dospělých před posilovací dávkou a po ní

Výsledky testu neutralizačních protilátek proti pseudoviru (PsVNA) proti variantě B.1.617.2 (delta) před podáním posilovací dávky a 29. den po podání posilovací dávky ukázaly, že podání posilovací dávky vakcíny Spikevax (original) (0,25 ml, 50 mikrogramů) u dospělých vyvolalo 17násobné zvýšení neutralizačních protilátek proti variantě delta oproti jejich koncentraci před podáním posilovací dávky (GMFR = 17,28; 95% interval spolehlivosti: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinická účinnost u dospívajících ve věku 12 let až 17 let

U dospívajících probíhá randomizovaná, placebem kontrolovaná, pro pozorovatele zaslepená klinická studie fáze 2/3 (NCT04649151) hodnotící bezpečnost, reaktogenitu a účinnost vakcíny Spikevax (original) u dospívajících ve věku 12 let až 17 let. Účastníci se známou infekcí virem SARS-CoV-2 byli ze studie vyloučeni. Celkem bylo v poměru 2 : 1 randomizováno 3 732 účastníků k podání 2 dávek vakcíny Spikevax (original) nebo fyziologického roztoku jako placeba s odstupem 1 měsíce.

Sekundární analýza účinnosti byla provedena u 3 181 účastníků, kterým byly podány 2 dávky vakcíny Spikevax (original) (n = 2 139) nebo placebo (n = 1 042) a kteří ve výchozím stavu měli negativní test na infekci virem SARS-CoV-2 v souboru pro analýzu dle protokolu. Mezi účastníky, kterým byla podána vakcína Spikevax (original), a účastníky, kterým bylo podáno placebo, nebyly žádné významné rozdíly v demografických údajích nebo preexistujícím zdravotním stavu.

Onemocnění covid-19 bylo definováno jako symptomatické onemocnění covid-19 vyžadující pozitivní test RT-PCR a nejméně 2 systémové příznaky nebo 1 respirační příznak, s případy začínajícími 14 dnů po druhé dávce.

Ve skupině s vakcínou Spikevax (original) nebyly žádné symptomatické případy onemocnění covid-19 a ve skupině s placebem byly 4 symptomatické případy onemocnění covid-19.

Imunogenita u dospívajících ve věku 12 let až 17 let – po primární sérii vakcínou Spikevax

Analýza neinferiority hodnotící 50% titry neutralizačních protilátek proti viru SARS-CoV-2 a míry sérologické odpovědi za 28 dnů po 2. dávce byla provedena v podsouboru pro analýzu imunogenity dle protokolu u dospívajících ve věku 12 let až 17 let (n = 340) ve studii u dospívajících a u účastníků ve věku 18 let až 25 let (n = 296) ve studii u dospělých. Subjekty neměly ve výchozím stavu žádný imunologický či virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2. Geometrický průměrný poměr (GMR) titrů neutralizačních protilátek u dospívajících ve věku 12 let až 17 let v porovnání se subjekty ve věku 18 let až 25 let byl 1,08 (95% CI: 0,94; 1,24). Rozdíl v míře sérologické odpovědi byl 0,2 % (95% CI: -1,8; 2,4). Kritérií neinferiority (dolní mez 95% CI pro GMR > 0,67 a dolní mez 95% CI pro rozdíl v míře sérologické odpovědi > -10 %) bylo dosaženo.

Imunogenita u dospívajících ve věku 12 let až 17 let – po posilovací dávce vakcínou Spikevax (original)

Primárním cílem imunogenity fáze posilovací dávky této studie bylo odvodit účinnost posilovací dávky u účastníků ve věku 12 let až 17 let porovnáním imunitních odpovědí po posilovací dávce (29. den) s odpověďmi získanými po 2. dávce primární série (57. den) u mladých dospělých (ve věku 18 let až 25 let) ve studii dospělých. Účinnost posilovací dávky 50 mikrogramů vakcíny Spikevax je odvozena, pokud imunitní reakce po posilovací dávce (geometrický průměr koncentrace [GMC] nAb a míra sérologické odpovědi [SRR]) splňují předem určená kritéria neinferiority (pro GMC i SRR) ve srovnání s hodnotami naměřenými po dokončení primární série 100 mikrogramů vakcíny Spikevax u podskupiny mladých dospělých (18 let až 25 let) v pivotní studii účinnosti u dospělých.

V otevřené fázi této studie dostali účastníci ve věku 12 let až 17 let jednu posilovací dávku alespoň 5 měsíců po dokončení primární série (dvě dávky s odstupem 1 měsíce). Populace pro analýzu primární imunogenity zahrnovala 257 účastníků s posilovací dávkou v této studii a náhodnou podskupinu 295 účastníků ze studie mladých dospělých (věk \geq 18 let až \leq 25 let), kteří dříve dokončili primární sérii dvou

dávek vakcíny Spikevax s odstupem 1 měsíce. V žádné ze skupin účastníků zahrnutých do populace pro analýzu se nevyskytovaly žádné sérologické ani virologické známky infekce virem SARS-CoV-2 před první dávkou primární série ani před posilovací dávkou.

GMR GMC u dospívajících s posilovací dávkou 29. den ve srovnání s mladými dospělými: 57. den GMR byl 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8), splňující kritéria neinferiority (tj. spodní hranice 95% CI > 0,667 (1/1,5) bodový odhad \geq 0,8); rozdíl SRR byl 0,7 % (95% CI: -0,8; 2,4), splňující kritéria neinferiority (spodní mez 95% rozdílu SRR > -10 %).

U 257 účastníků byla GMC nAb před posilovací dávkou (posilovací dávka – 1. den) 400,4 (95% CI: 370,0; 433,4); v 29.den po posilovací dávce byla GMC 7 172,0 (95% CI: 6 610,4; 7 781,4). GMC po posilovací dávce vzrostla 29. den po posilovací dávce přibližně 18krát oproti GMC před posilovací dávkou, což dokazuje účinnost posilovací dávky u dospívajících. SRR byla 100 (95% CI: 98,6; 100,0).

Předem určená kritéria úspěšnosti pro cíl primární imunogenity byla splněna, což umožnilo odvodit účinnost vakcíny ze studie u dospělých.

Klinická účinnost u dětí ve věku 6 let až 11 let

Pediatrická studie je probíhající randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2/3, zaslepená pro pozorovatele, v níž se hodnotí bezpečnost, reaktogenita a účinnost vakcíny Spikevax (original) u dětí ve věku 6 let až 11 let včetně ve Spojených státech amerických a v Kanadě (NCT04796896). Účastníci se známou infekcí virem SARS-CoV-2 v anamnéze byli ze studie vyloučeni. Celkem 4 011 účastníků bylo randomizováno v poměru 3 : 1 do dvou skupin – 2 dávky vakcíny Spikevax (original), nebo fyziologického roztoku jako placebo s odstupem 1 měsíce.

Sekundární analýza účinnosti hodnotící potvrzené případy onemocnění covid-19 do data uzávěrky dat 10. listopadu 2021 byla provedena u 3 497 účastníků ze souboru podle protokolu, kteří dostali dvě dávky (0,25 ml 0. a 1. měsíc) vakcíny Spikevax (original) (n = 2 644), nebo placebo (n = 853) a měli negativní test na SARS-CoV-2 na zařazovací návštěvě. Mezi účastníky, kteří dostali vakcínu Spikevax (original), a těmi, kteří dostali placebo, nebyly žádné významné demografické rozdíly.

Onemocnění covid-19 bylo definováno jako symptomatické onemocnění covid-19 potvrzené pozitivním výsledkem testu RT-PCR s alespoň 2 systémovými příznaky nebo 1 respiračním příznakem. Případy počínají 14 dnů po druhé dávce.

Ve skupině s vakcínou Spikevax (original) se vyskytly tři případy infekce onemocněním covid-19 (0,1 %), ve skupině s placebem čtyři (0,5 %).

Imunogenita u dětí ve věku 6 let až 11 let

U podskupiny dětí ve věku 6 let až 11 let (n = 319) v pediatrické studii a u účastníků ve věku 18 let až 25 let (n = 295) ve studii dospělých byla provedena analýza hodnotící SARS-CoV-2 50% neutralizační titry a míru sérologické odpovědi 28 dní po 2. dávce. Subjekty neměly ve výchozím stavu žádný imunologický nebo virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2. Geometrický průměrný poměr (GMR) titrů neutralizačních protilátek u dětí ve věku 6 let až 11 let v porovnání se subjekty ve věku 18 let až 25 let byl 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Rozdíl v míře sérologické odpovědi byl 0,1 % (95% CI: -1,9; 2,1). Kritérií neinferiority (dolní mez 95% CI pro GMR > 0,67 a dolní mez 95% CI pro rozdíl v míře sérologické odpovědi > -10 %) bylo dosaženo.

Imunogenita u dětí ve věku 6 let až 11 let – po posilovací dávce vakcínou Spikevax (original)

Primárním cílem imunogenity fáze posilovací dávky této studie bylo odvodit účinnost posilovací dávky u účastníků ve věku 6 let až 11 let porovnáním imunitních odpovědí po posilovací dávce (29. den)

s odpověďmi získanými po 2. dávce primární série (57. den) u mladých dospělých (ve věku 18 let až 25 let) ve studii, která prokázala účinnost 93 %. Účinnost posilovací dávky 25 mikrogramů vakcíny Spikevax je odvozena, pokud imunitní reakce po posilovací dávce (geometrický průměr koncentrace [GMC] nAb a míra sérologické odpovědi [SRR]) splňují předem určená kritéria neinferiority (pro GMC i SRR) ve srovnání s hodnotami naměřenými po dokončení primární série 100 mikrogramů vakcíny Spikevax u podskupiny mladých dospělých (18 let až 25 let) v pívotní studii účinnosti u dospělých.

V otevřené fázi této studie dostali účastníci ve věku 6 let až 11 let jednu posilovací dávku alespoň 6 měsíců po dokončení primární série (dvě dávky s odstupem 1 měsíce). Populace pro analýzu primární imunogenity zahrnovala 95 účastníků ve věku 6 let až 11 let s posilovací dávkou a náhodnou podskupinu 295 účastníků ze studie mladých dospělých, kteří dostali dvě dávky vakcíny Spikevax s odstupem 1 měsíce. V žádné ze skupin účastníků zahrnutých do populace pro analýzu se nevyskytovaly žádné sérologické ani virologické známky infekce SARS-CoV-2 před první dávkou primární série ani před posilovací dávkou.

U 95 účastníků byla GMC v 29. den po posilovací dávce 5 847,5 (95% CI: 4 999,6; 6 839,1). SRR byla 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Byly studovány hladiny sérových nAb u dětí ve věku 6 let až 11 let v podskupině imunogenity dle protokolu s negativním stavem SARS-CoV-2 před podáním posilovací dávky ve srovnání s hodnotami u mladých dospělých (ve věku 18 let až 25 let). GMR GMC posilovací dávky v 29. den ve srovnání s GMC mladých dospělých v 57. den byl 4,2 (95% CI: 3,5; 5,0), splňující kritéria neinferiority (tj. spodní hranice 95% CI > 0,667); rozdíl SRR byl 0,7 % (95% CI: -3,5; 2,4), splňující kritéria neinferiority (spodní mez 95% rozdílu SRR > -10 %).

Předem určená kritéria úspěšnosti pro cíl primární imunogenity byla splněna, což umožnilo odvodit účinnost posilovací dávky vakcíny. Rychlá zpětná reakce evidentní během 4 týdnů po posilovací dávce je důkazem silné primární aktivace vyvolané primární sérií vakcíny Spikevax.

Neutralizační protilátky proti variantě B.1.617.2 (delta) u dětí ve věku 6 let až 11 let

Vzorky séra z podskupiny imunogenity podle protokolu (n = 134) v průběžné pediatričké studii získané na zařazovací návštěvě a 57. den byly podrobeny testu PsVNA založeném na variantě B.1.617.2 (delta). U dětí ve věku 6 let až 11 let včetně došlo ke geometricky průměrnému násobnému zvýšení protilátek (GMFR) do 57. dne oproti výchozímu stavu o 81,77 (95% interval spolehlivosti: 70,38; 95,00) pro variantu delta (měřeno testem PsVNA). Celkem 99,3 % dětí navíc splňovalo definici sérologické odpovědi.

Klinická účinnost u dětí ve věku 6 měsíců až 5 let

Byla provedena průběžná fáze 2/3 k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti, reaktogenity a účinnosti vakcíny Spikevax u zdravých dětí ve věku 6 měsíců až 11 let. Do studie byly zařazeny děti ve 3 věkových skupinách: 6 let až 11 let; 2 let až 5 let; a 6 měsíců až 23 měsíců.

Popisná analýza účinnosti hodnotící potvrzené případy onemocnění covid-19 nashromážděné do data uzávěrky dat 21. února 2022 byla provedena u 5 476 účastníků ve věku 6 měsíců až 5 let, kteří dostali dvě dávky (v 0. a 1. měsíci) buď vakcíny Spikevax (n = 4 105) nebo placebo (n=1 371) a měli negativní výchozí stav SARS-CoV-2 (označováno jako soubor pro analýzu dle protokolu). Mezi účastníky, kteří dostali vakcínu Spikevax, a těmi, kteří dostali placebo, nebyly žádné významné demografické rozdíly.

Medián délky sledování účinnosti po 2. dávce byl 71 dní pro účastníky ve věku 2 roky až 5 let a 68 dnů pro účastníky ve věku 6 měsíců až 23 měsíců.

Účinnost vakcíny v této studii byla pozorována během období, kdy převládající variantou v oběhu byla varianta B.1.1.529 (Omikron).

Účinnost vakcíny (vaccine efficacy, VE) v části 2 souboru pro analýzu účinnosti dle protokolu pro případy onemocněné covid-19 14 dní nebo déle po 2. dávce pomocí „definice případu covid-19 P301“ (tj. definice použité v pivotní studii účinnosti pro dospělé) byla 46,4 % (95% CI: 19,8; 63,8) u dětí ve věku 2 roky až 5 let a 31,5 % (95% CI: -27,7; 62,0) u dětí ve věku 6 měsíců až 23 měsíců.

Imunogenita u dětí ve věku 6 měsíců až 5 let

U dětí ve věku 2 let až 5 let prokázalo porovnání odpovědi nAb ze dne 57 v této části 2 podsouboru imunogenity dle protokolu (n = 264; 25 mikrogramů) s odpověďmi mladých dospělých (n = 295; 100 mikrogramů) geometrický průměrný poměr (GMR) 1,014 (95% CI: 0,881; 1,167), splňující kritéria neinferiority (tj. dolní hranice 95% CI pro GMR \geq 0,67; bodový odhad \geq 0,8). Geometricky průměrné násobné zvýšení (GMFR) od výchozí hodnoty do dne 57 u těchto dětí bylo 183,3 (95% CI: 164,03; 204,91). Rozdíl v míře sérologické odpovědi (SRR) mezi dětmi a mladými dospělými byl 0,4 % (95% CI: 2,7 %; 1,5 %), což také splnilo kritéria neinferiority (dolní hranice 95% CI rozdílu SRR $>$ 10 %).

U kojenců a batolat ve věku od 6 měsíců do 23 měsíců prokázalo srovnání odpovědi nAb dne 57 v této části 2 podsouboru imunogenity dle protokolu (n = 230; 25 mikrogramů) s odpověďmi u mladých dospělých (n = 295; 100 mikrogramů) GMR 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470), splňující kritéria neinferiority (tj. dolní hranice 95% CI pro GMR \geq 0,67; bodový odhad \geq 0,8). Rozdíl v míře SRR mezi kojenci/batolaty a mladými dospělými byl 0,7 % (95% CI: -1,0 %; 2,5 %), což také splnilo kritéria neinferiority (dolní hranice 95% CI rozdílu v míře sérologické odpovědi $>$ 10 %).

V souladu s tím byla u obou věkových skupin splněna předem stanovená kritéria úspěšnosti pro cíl primární imunogenity, což umožnilo odvodit účinnost 25 mikrogramů u dětí ve věku 2 let až 5 let i u kojenců a batolat ve věku od 6 měsíců do 23 měsíců (tabulky 4 a 5).

Tabulka 4. Souhrn geometrického průměru poměru koncentrací a míry sérologické odpovědi – srovnání jedinců ve věku 6 měsíců až 23 měsíců s účastníky ve věku 18 let až 25 let – soubor imunogenity dle protokolu

		6 měsíců až 23 měsíců n = 230	18 let až 25 let n = 291	6 měsíců až 23 měsíců / 18 let až 25 let	
Test	Časový bod	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	Poměr GMC (95% CI) ^a	Splnilo cíl neinferiority (A/N) ^b
Test neutralizačních protilátek proti viru SARS-CoV-2 ^c	28 dní po 2. dávce	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	A
		Sérologická odpověď^d % (95% CI)^d	Sérologická odpověď^d % (95% CI)^d	Rozdíl v míře sérologické odpovědi % (95% CI)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = geometrický průměr koncentrace

n = počet účastníků s nechybějícími údaji ve výchozím stavu a ke dni 57

*Hodnoty protilátek uváděné jako pod dolní mezí kvantifikace (LLOQ) jsou nahrazeny $0,5 \times$ LLOQ. Hodnoty vyšší než horní mez kvantifikace (ULOQ) jsou nahrazeny ULOQ, pokud nejsou k dispozici skutečné hodnoty.

^aLogaritmicke transformované hladiny protilátek se analyzují pomocí modelu analýzy kovariance (ANCOVA) se skupinovou proměnnou (účastníci ve věku 6 měsíců až 5 let a mladí dospělí) jako fixní účinek. Výsledné průměry

na základě metody nejmenších čtverců (LS), rozdíl průměrů LS a 95% CI jsou pro prezentaci zpětně převedeny na původní stupnici.

^bNeinferiorita je stanovena, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI poměru GMC větší než 0,67 s bodovým odhadem > 0,8 a dolní hranice 2stranného 95% CI rozdílu v míře sérologické odpovědi větší než -10 % s bodovým odhadem > -5 %.

^cKonečný geometrický průměr koncentrace protilátek (GMC) v AU/ml byl stanoven pomocí mikroneutralizačního testu na SARS-CoV-2.

^dSérologická odpověď v důsledku očkování specifická pro koncentraci SARS-CoV-2 neutralizačních protilátek RVP u subjektu je v protokolu definována jako změna z nižší LLOQ na 4× LLOQ nebo vyšší nebo alespoň 4násobné zvýšení, pokud je výchozí hodnota rovna nebo vyšší LLOQ. Sérologická odpověď 95% CI se vypočítává pomocí Clopper-Pearsonovy metody.

^eRozdíl v míře sérologické odpovědi 95% CI se vypočítá pomocí intervalu spolehlivosti Miettinen-Nurminen (skóre).

Tabulka 5. Souhrn geometrického průměru poměru koncentrací a míry sérologické odpovědi – srovnání jedinců ve věku 2 let až 5 let s účastníky ve věku 18 let až 25 let – soubor imunogenity dle protokolu

		2 roky až 5 let n = 264	18 let až 25 let n = 291	2 roky až 5 let / 18 let až 25 let	
Test	Časový bod	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	Poměr GMC (95% CI) ^a	Splnilo cíl neinferiority (A/N) ^b
Test neutralizačních protilátek proti viru SARS-CoV-2 ^c	28 dní po 2. dávce	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	A
		Sérologická odpověď % (95% CI)^d	Sérologická odpověď % (95% CI)^d	Rozdíl v míře sérologické odpovědi % (95% CI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = geometrický průměr koncentrace

n = počet účastníků s nechybějícími údaji ve výchozím stavu a ke dni 57

*Hodnoty protilátek uváděné jako pod dolní mezí kvantifikace (LLOQ) jsou nahrazeny 0,5 × LLOQ. Hodnoty vyšší než horní mez kvantifikace (ULOQ) jsou nahrazeny ULOQ, pokud nejsou k dispozici skutečné hodnoty.

^aLogaritmicke transformované hladiny protilátek se analyzují pomocí modelu analýzy kovariance (ANCOVA) se skupinovou proměnnou (účastníci ve věku 6 měsíců až 5 let a mladí dospělí) jako fixní účinek. Výsledné průměry na základě metody nejmenších čtverců (LS), rozdíl průměrů LS a 95% CI jsou pro prezentaci zpětně převedeny na původní stupnici.

^bNeinferiorita je stanovena, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI poměru GMC větší než 0,67 s bodovým odhadem > 0,8 a dolní hranice 2stranného 95% CI rozdílu v míře sérologické odpovědi větší než -10 % s bodovým odhadem > -5 %.

^cKonečný geometrický průměr koncentrace protilátek (GMC) v AU/ml byl stanoven pomocí mikroneutralizačního testu na SARS-CoV-2.

^dSérologická odpověď v důsledku očkování specifická pro koncentraci SARS-CoV-2 neutralizačních protilátek RVP u subjektu je v protokolu definována jako změna z nižší LLOQ na 4× LLOQ nebo vyšší nebo alespoň 4násobné zvýšení, pokud je výchozí hodnota rovna nebo vyšší LLOQ. Sérologická odpověď 95% CI se vypočítává pomocí Clopper-Pearsonovy metody.

^eRozdíl v míře sérologické odpovědi 95% CI se vypočítá pomocí intervalu spolehlivosti Miettinen-Nurminen (skóre).

Imunogenita u příjemců transplantovaných solidních orgánů

Bezpečnost, reaktogenita a imunogenita vakcíny Spikevax (originál) byly hodnoceny ve dvoudílné otevřené studii fáze 3b u dospělých příjemců transplantátu solidního orgánu (SOT), včetně transplantace ledvin a jater (mRNA-1273-P304). Byla podána dávka 100 mikrogramů (0,5 ml), což byla dávka povolená v době provádění studie.

V části A dostalo 128 příjemců SOT třetí dávku vakcíny Spikevax (originál). V části B dostalo 159 příjemců SOT posilovací dávku alespoň 4 měsíce po poslední dávce.

Imunogenita ve studii byla hodnocena měřením neutralizačních protilátek proti pseudoviru exprimujícímu rodový kmen SARS-CoV-2 (D614G) 1 měsíc po dávce 2, dávce 3, posilovací dávce a až 12 měsíců od poslední dávky v části A, a až 6 měsíců od posilovací dávky v části B.

Tři dávky vakcíny Spikevax (originál) vyvolaly zvýšené titry neutralizačních protilátek ve srovnání s před dávkou 1 a po dávce 2. Vyšší podíl účastníků SOT, kteří dostali tři dávky, dosáhl sérové odpovědi ve srovnání s účastníky, kteří dostali dvě dávky. Hladiny neutralizačních protilátek pozorované u účastníků SOT jater, kteří dostali tři dávky, byly srovnatelné s reakcemi po dávce 2 pozorovanými u imunokompetentních, výchozích dospělých účastníků SARS CoV 2 negativních. Reakce neutralizačních protilátek byly i nadále numericky nižší po dávce 3 u účastníků SOT ledvin ve srovnání s účastníky SOT jater. Neutralizační hladiny pozorované jeden měsíc po dávce 3 přetrvávaly po dobu šesti měsíců s hladinami protilátek udržovanými 26 krát vyššími a mírou sérové odezvy na 67 % ve srovnání s výchozí hodnotou.

Čtvrtá (posilovací) dávka vakcíny Spikevax (původní) zvýšila u účastníků SOT odpověď neutralizačních protilátek ve srovnání s po dávce 3, bez ohledu na předchozí obdržené vakcíny [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 nebo jakákoli kombinace obsahující mRNA]; nicméně účastníci SOT ledvin měli numericky nižší reakce neutralizačních protilátek ve srovnání s účastníky SOT jater.

Starší osoby

Vakcína Spikevax (original) byla hodnocena u jedinců ve věku 6 měsíců a starších, včetně 3 768 subjektů ve věku 65 let a starších. Účinnost vakcíny Spikevax (original) byla konzistentní mezi staršími (≥ 65 let) i mladšími dospělými subjekty (18–64 let).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Spikevax (original) u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k prevenci onemocnění covid-19 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Obecná toxicita

Studie obecné toxicity byly provedeny u potkanů (kteří dostali intramuskulárně až 4 dávky překračující dávku pro člověka jednou za 2 týdny). Byly pozorovány přechodné a reverzibilní zduření a erytém v místě injekce a přechodné a reverzibilní změny v laboratorních testech (včetně zvýšení počtu eozinofilů, aktivovaného parciálního tromboplastinového času a fibrinogenu). Výsledky naznačují, že potenciál toxicity pro člověka je nízký.

Genotoxicita/karcinogenita

Byly provedeny *in vitro* a *in vivo* studie genotoxicity s novou lipidovou složkou SM-102 vakcíny. Výsledky naznačují, že potenciál genotoxicity pro člověka je velmi nízký. Studie karcinogenity nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Ve studii vývojové toxicity bylo samicím potkanů intramuskulárně podáno 0,2 ml vakcíny ve složení obsahujícím stejné množství mRNA (100 mikrogramů) a další složky obsažené v jedné dávce vakcíny Spikevax (original) pro humánní použití ve čtyřech okamžicích: 28 a 14 dní před pářením a 1. a 13. den březosti. Reakce tvorby protilátek proti viru SARS-CoV-2 byly přítomny u matek od doby před pářením až do konce studie 21. laktiční den, stejně jako u plodů a potomků. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky spojené s vakcinací na plodnost samic, březost, vývoj embrya a plodu nebo postnatální vývoj. Údaje o placentárním přenosu nebo vylučování do mateřského mléka nejsou pro vakcínu Spikevax (original) k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

SM-102 (heptadekan-9-yl 8-[(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino]oktanoát)
Cholesterol
Kolfosceryl-stearát
Methoxymakrogol 2000 dimyristoylglycerol
Trometamol
Trometamol-hydrochlorid
Kyselina octová
Trihydrát natrium-acetátu
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být ředěn nebo mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená vícedávková injekční lahvička (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze)

9 měsíců při teplotě -50 °C až -15 °C.

Během 9měsíční doby použitelnosti může být neotevřená injekční lahvička s vakcínou po vyjmutí z mrazničky uchovávána v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněna před světlem, po dobu nejvýše 30 dnů. V této době lze využít až 12 hodin na transport při teplotě 2 °C až 8 °C (viz bod 6.4).

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána také u neotevřených injekčních lahviček s vakcínou, pokud jsou uchovávány po dobu maximálně 12 měsíců při teplotě -50 °C až -15 °C, **pod podmínkou, že po rozmrazení a uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C na místě chráněném před světlem bude neotevřená injekční lahvička spotřebována nejpozději do 14 dnů** (namísto do 30 dnů při uchovávání při teplotě -50 °C až -15 °C po dobu 9 měsíců) bez překročení celkové doby uchovávání 12 měsíců.

Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.

Neotevřená injekční lahvička s vakcínou může být uchovávána při teplotě 8 °C až 25 °C po dobu až 24 hodin po vyjmutí z chladničky.

Propíchnuté vícedávkové injekční lahvičky (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 19 hodin při teplotě 2 °C až 25 °C po počátečním propíchnutí (v rámci povolené doby používání 30dnů, respektive 14 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a včetně 24 hodin při teplotě 8 °C až 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud vakcína není použita okamžitě, za dobu a podmínky uchovávání po otevření před použitím je odpovědný uživatel.

Neotevřená jednodávková injekční lahvička (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze)

9 měsíců při teplotě -50 °C až -15 °C.

Během 9měsíční doby použitelnosti mohou být jednodávkové injekční lahvičky po vyjmutí z mrazničky uchovávány v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněny před světlem, po dobu nejvýše 30 dnů. Během této doby mohou být jednodávkové injekční lahvičky transportovány až 12 hodin, při teplotě 2 °C až 8 °C (viz bod 6.4).

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána také u neotevřených jednodávkových injekčních lahviček, pokud jsou uchovávány po dobu maximálně 12 měsíců při teplotě -50 °C až -15 °C, **pod podmínkou, že po rozmrazení a uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C na místě chráněném před světlem bude jednodávková injekční lahvička spotřebována nejpozději do 14 dnů** (namísto do 30 dnů při uchovávání při teplotě -50 °C až -15 °C po dobu 9 měsíců) bez překročení celkové doby uchovávání 12 měsíců.

Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.

Jednodávkové injekční lahvičky lze po vyjmutí z chladničky uchovávat až 24 hodin při teplotě 8 °C až 25 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze v předplněné injekční stříkačce

9 měsíců při teplotě -50 °C až -15 °C.

Během 9měsíční doby použitelnosti mohou být předplněné injekční stříkačky po vyjmutí z mrazničky uchovávány v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněny před světlem, po dobu nejvýše 30 dnů (viz bod 6.4).

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána také u neotevřených předplněných injekčních stříkaček s vakcínou, pokud jsou uchovávány po dobu maximálně 12 měsíců při teplotě -50 °C až -15 °C, **pod podmínkou, že po rozmrazení a uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C na místě chráněném před světlem bude předplněná injekční stříkačka spotřebována nejpozději do 14 dnů** (namísto do 30 dnů při uchovávání při teplotě -50 °C až -15 °C po dobu 9 měsíců) bez překročení celkové doby uchovávání 12 měsíců.

Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.

Předplněné injekční stříkačky lze po vyjmutí z chladničky uchovávat až 24 hodin při teplotě 8 °C až 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze (vícedávkové injekční lahvičky)

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -50 °C až -15 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Podmínky uchovávání vícedávkové injekční lahvičky po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

Transport rozmrazených vícedávkových injekčních lahviček v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C

Pokud není transport při teplotě -50 °C až -15 °C možný, dostupné údaje podporují transport jedné nebo více rozmrazených injekčních lahviček v tekutém stavu po dobu až 12 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C (v rámci 30denní, respektive 14denní doby použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C). Po rozmrazení a transportu v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C se injekční lahvičky nemají znovu zmrazovat a mají se uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C až do použití.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze (jednodávkové injekční lahvičky)

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -50 °C až -15 °C.

Uchovávejte jednodávkovou injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Transport jednodávkových injekčních lahviček v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C

Pokud není transport při teplotě -50 °C až -15 °C možný, dostupné údaje podporují transport jedné nebo více rozmrazených jednodávkových injekčních lahviček v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C (v rámci 30denní, respektive 14denní doby použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C). Po rozmrazení a transportu v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C se jednodávkové injekční lahvičky nemají znovu zmrazovat a mají se uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C až do použití.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -50 °C až -15 °C.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Transport rozmrazených předplněných injekčních stříkaček v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C

Pokud není transport při teplotě -50 °C až -15 °C možný, dostupné údaje podporují transport jedné nebo více rozmrazených předplněných injekčních stříkaček v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C (v rámci 30denní, respektive 14denní doby použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C). Po rozmrazení a transportu v tekutém stavu při teplotě 2 °C až 8 °C se předplněné injekční stříkačky nemají znovu zmrazovat a mají se uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C až do použití.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze (vícedávkové injekční lahvičky)

2,5 ml nebo 5 ml disperze ve vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I, sklo ekvivalentní třídě I nebo kopolymer z cyklického olefinu s vnitřní ochrannou vrstvou) se zátkou (chlorbutylová pryž) a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s krytem (hliníkový kryt).

Velikost balení:

10 vícedávkových injekčních lahviček. Jedna injekční lahvička obsahuje 2,5 ml.

10 vícedávkových injekčních lahviček. Jedna injekční lahvička obsahuje 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze (jednodávkové injekční lahvičky)

0,5 ml disperze v jednodávkové injekční lahvičce (sklo třídy I nebo sklo ekvivalentní třídě I) se zátkou (chlorbutylová pryž) a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s krytem (hliníkový kryt).

Velikost balení: 10 jednodávkových injekčních lahviček. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml disperze v předplněné injekční stříkačce (polymer z cyklického olefinu) s pístovou zátkou (potahovaná brombutylová pryž) a krytem (brombutylová pryž), bez jehly.

Předplněné injekční stříkačky jsou baleny v 5 čirých blistrech po 2 předplněných injekčních stříkačkách.

Velikost balení: 10 předplněných injekčních stříkaček. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína má být připravována a podávána vyškoleným zdravotnickým pracovníkem za použití aseptických technik, aby byla zajištěna sterilita disperze.

Uchovávejte injekční lahvičky a předplněné injekční stříkačky v mrazničce při teplotě -50 °C až -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogramů/50 mikrogramů)/ml injekční disperze (vícedávkové injekční lahvičky)

Vakcína je připravena k použití po rozmrazení.

Neprotřepávejte ani neřed'te. Po rozmrazení a před jednotlivými odběry vakcíny injekční lahvičkou jemně zakružte.

Ověřte, zda má injekční lahvička modré odtrhovací víčko a zda je název přípravku Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Pokud má injekční lahvička modré odtrhovací víčko a název přípravku je Spikevax 0,1 mg/ml nebo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, přejděte na Souhrn údajů o přípravku pro toto složení.

Propíchněte zátku pokaždé nejlépe na jiném místě. Nepropichujte injekční lahvičku více než 20krát.

Každá vícedávková injekční lahvička obsahuje větší objem, aby bylo zajištěno, že lze podat 5 nebo 10 dávek po 0,5 ml, nebo 10 nebo 20 dávek po 0,25 ml, v závislosti na velikosti injekční lahvičky.

Každou vícedávkovou injekční lahvičku před použitím rozmrazte podle pokynů níže (tabulka 6). Pokud je injekční lahvička rozmrazována v chladničce, nechte ji před podáním stát 15 minut při pokojové teplotě.

Tabulka 6. Pokyny k rozmrazení vícedávkových injekčních lahviček před použitím

Konfigurace	Pokyny k rozmrazení a doba			
	Teplota rozmrazování (v chladničce)	Doba rozmrazování	Teplota rozmrazování (při pokojové teplotě)	Doba rozmrazování
Vícedávková injekční lahvička	2 °C – 8 °C	2 hodiny a 30 minut	15 °C – 25 °C	1 hodina

Pokyny pro zacházení po rozmrazení

Nepropíchnutá injekční lahvička

- 30 dní
Chladnička
doba použití až 1 měsíc
2 °C až 8 °C
- 24 hodin
Uchování v chladu až do
dostupí pokojové teploty
8 °C až 25 °C
- 14 dní
Chladnička
doba použití až 12 měsíců
2 °C až 8 °C
- 24 hodin
Uchování v chladu až do
dostupí pokojové teploty
8 °C až 25 °C



Po natažení první dávky

Maximální doba

19 hodin

V chladničce nebo při pokojové teplotě

Injekční lahvička má být uchovávána při teplotě mezi 2 °C a 25 °C. Datum a čas znehodnocení vyznačte na štítku injekční lahvičky.

Propíchnutou injekční lahvičku zlikvidujte po 19 hodinách.



Při každé injekci natáhněte dávku vakcíny z Injekční lahvičky pomocí nové sterilní jehly a stříkačky, aby se zabránilo přenosu infekčních agens z jedné osoby na druhou.
Dávka ve stříkačce musí být použita okamžitě.

Po zasunutí jehly do injekční lahvičky k natažení počáteční dávky musí být vakcína okamžitě použita a po 19 hodinách zlikvidována.

Veškerá nepoužitá vakcína nebo odpad se musí zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

Po rozmrazení NIKDY znovu nezmrazujte

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze (jednodávkové injekční lahvičky)

Vakcína je připravena k použití po rozmrazení.

Neprotřepávejte ani neřed'te. Po rozmrazení a před odběrem vakcíny injekční lahvičkou jemně zakružte.

Ověřte, zda má injekční lahvička modré odtrhovací víčko a název přípravku je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Pokud má injekční lahvička modré odtrhovací víčko a název přípravku je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, přejděte na Souhrn údajů o přípravku pro toto složení.

Každou jednodávkovou injekční lahvičku před použitím rozmrazte podle níže uvedených pokynů. Každou jednodávkovou injekční lahvičku nebo krabičku obsahující 10 injekčních lahviček lze rozmrazit buď v chladničce, nebo při pokojové teplotě (tabulka 7).

Tabulka 7. Pokyny k rozmrazení jednodávkových injekčních lahviček a krabičky před použitím

Konfigurace	Pokyny k rozmrazování a jeho doba			
	Teplota při rozmrazování (v chladničce)	Doba rozmrazování	Teplota při rozmrazování (při pokojové teplotě)	Doba rozmrazování
Jednodávková injekční lahvička	2 °C – 8 °C	45 minut	15 °C – 25 °C	15 minut
Krabička	2 °C – 8 °C	1 hodina 45 minut	15 °C – 25 °C	45 minut

Pokud jsou injekční lahvičky rozmrazovány při teplotě 2 °C až 8 °C, je třeba je před podáním nechat stát přibližně 15 minut při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).

Podávání

Tato vakcína musí být podána intramuskulárně. Upřednostňovaným místem vpichu injekce je deltový sval horní části paže. Tuto vakcínu nepodávejte intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně.

Více dávkové injekční lahvičky

Podávání

Po rozmrazení a před jednotlivými odběry vakcíny injekční lahvičkou jemně zakružte.
Po rozmrazení je vakcína připravena k použití. **Neprotřepávejte ani neředěte.**

Před podáním injekce vždy zkontrolujte:

- Žda má tekutina v injekční lahvičce / stříkačce **bílou až téměř bílou barvu**
- Objem v injekční stříkačce

Vakcína může obsahovat bílé nebo průhledné částice, které jsou součástí přípravku.

V případě, že dávka není správná nebo zjistíte změnu barvy či přítomnost cizorodých látek, vakcínu nepodávejte.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogramů/25 mikrogramů injekční disperze v předplněné injekční stříkačce

Obsah předplněné injekční stříkačky neprotřepávejte ani neředěte.

Každá předplněná injekční stříkačka je pouze na jedno použití. Vakcína je připravena k použití po rozmrazení.

Z každé předplněné injekční stříkačky lze podat jednu (1) 0,5ml dávku.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je dodáván v jednodávkové předplněné injekční stříkačce (bez jehly) obsahující 0,5 ml (25 mikrogramů elasomeranu a 25 mikrogramů imelasomeranu) mRNA a před podáním musí být rozmrazen.

Každou předplněnou injekční stříkačku před použitím rozmrazte podle níže uvedených pokynů. Injekční stříkačky lze rozmrazovat v blistrech (každý blister obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky) nebo v samotné krabičce, a to buď v chladničce, nebo při pokojové teplotě (tabulka 8). Pokud je injekční stříkačka rozmrazována v chladničce, nechte ji před podáním stát 15 minut při pokojové teplotě.

Tabulka 8. Pokyny k rozmrazení předplněných injekčních stříkaček a krabiček Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 před použitím

Konfigurace	Pokyny k rozmrazování a jeho doba			
	Teplota při rozmrazování (v chladničce) (°C)	Doba rozmrazování (minuty)	Teplota při rozmrazování (při pokojové teplotě) (°C)	Doba rozmrazování (minuty)
Předplněná injekční stříkačka v blistru	2–8	55	15–25	45
Krabička	2–8	155	15–25	140

Ověřte, že název přípravku v předplněné injekční stříkačce je Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Pokud je název přípravku Spikevax 50 mikrogramů nebo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, prosíme přejděte na Souhrn údajů o přípravku pro toto složení.

Pokyny pro manipulaci s předplněnými injekčními stříkačkami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

- Každou předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním stát při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) po dobu 15 minut.
- Netřepejte.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda v předplněné injekční stříkačce nejsou žádné částice a nedošlo ke změně barvy.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 je bílá až téměř bílá disperze. Může obsahovat bílé nebo průsvitné částice, které jsou součástí přípravku. Nepodávejte, pokud je vakcína zabarvená nebo obsahuje jiné částice.
- Jehly nejsou v obalu s předplněnou injekční stříkačkou dodávány.
- Použijte sterilní jehlu vhodné velikosti pro intramuskulární injekci (21G nebo tenčí).
- Držte kryt ve svislé poloze směrem vzhůru, sejměte kryt otočením proti směru hodinových ručiček, dokud se kryt neuvolní. Kryt odstraňujte pomalým, rovnoměrným pohybem. Během kroucení za kryt netahejte.
- Nasad'te jehlu otáčením ve směru hodinových ručiček tak, aby bezpečně držela na injekční stříkačce.
- Z jehly odstraňte kryt, až když je přípravek připraven k podání.
- Intramuskulárně aplikujte celou dávku.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. ledna 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 3. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.