

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
 Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
 Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
 Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa per dosaggio e tipo di contenitore

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione per dose
Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose (capsula di chiusura rimovibile rossa)	Massimo 10 dosi da 0,5 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 100 microgrammi di elasomero, un vaccino a mRNA anti- COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
		Massimo 20 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,25 mL) contiene 50 microgrammi di elasomero, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose (capsula di chiusura rimovibile blu)	5 dosi da 0,5 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di elasomero, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
		Massimo 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di elasomero, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso. Non utilizzare la siringa preriempita per erogare un volume parziale di 0,25 mL.	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di elasomero, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione per dose

Elasomeran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) del SARS-CoV-2 (originale).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile

Dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 7,0 – 8,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spikevax è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Consultare la Tabella 2 per la somministrazione dei vari dosaggi di Spikevax e il tipo di vaccinazione.

Tabella 2. Posologia di Spikevax per ciclo primario, terza dose nei soggetti severamente immunocompromessi e dosi di richiamo

Dosaggio	Tipo di vaccinazione	Età	Dose	Raccomandazioni
Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione e iniettabile	Ciclo primario	Soggetti di età pari o superiore a 12 anni	2 (due) dosi (0,5 mL ciascuna, contenenti 100 microgrammi di mRNA).	Si raccomanda di somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
		Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni	2 (due) dosi (0,25 mL ciascuna, contenenti 50 microgrammi di mRNA, ovvero metà della dose primaria per i soggetti di età pari o superiore a 12 anni)	
	Terza dose in soggetti severamente immunocompromessi	Soggetti di età pari o superiore a 12 anni	1 (una) dose da 0,5 mL, contenente 100 microgrammi di mRNA	

Dosaggio	Tipo di vaccinazione	Età	Dose	Raccomandazioni
		Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni	1 (una) dose da 0,25 mL, contenente 50 microgrammi di mRNA	Una terza dose può essere somministrata almeno 28 giorni dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
		Soggetti di età pari o superiore a 12 anni	1 (una) dose da 0,25 mL, contenente 50 microgrammi di mRNA	Spikevax può essere usato come richiamo nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni che hanno ricevuto un ciclo primario con Spikevax oppure un ciclo primario comprendente un altro vaccino a mRNA o un vaccino a vettore adenovirale almeno 3 mesi dopo il completamento del ciclo primario (vedere paragrafo 5.1).
Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione e iniettabile e Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione e iniettabile in siringa preriempita *	Ciclo primario†	Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni	2 (due) dosi (0,5 mL ciascuna, contenenti 50 microgrammi di mRNA ciascuna).	Si raccomanda di somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
		Bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni	2 (due) dosi (0,25 mL ciascuna, contenenti 25 microgrammi di mRNA ciascuna, ossia metà della dose del ciclo primario per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni)*.	
	Terza dose in soggetti severamente immunocompromessi‡	Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni	1 (una) dose da 0,5 mL, contenente 50 microgrammi di mRNA	Una terza dose può essere somministrata almeno 28 giorni dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
		Bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni	1 (una) dose da 0,25 mL, contenente 25 microgrammi di mRNA*	

Dosaggio	Tipo di vaccinazione	Età	Dose	Raccomandazioni
	Dose di richiamo	Soggetti di età pari o superiore a 12 anni	1 (una) dose da 0,5 mL, contenente 50 microgrammi di mRNA	Spikevax può essere usato come richiamo nei soggetti di età pari o superiore a 6 anni che hanno ricevuto un ciclo primario con Spikevax oppure un ciclo primario comprendente un altro vaccino a mRNA o un vaccino a vettore adenovirale almeno 3 mesi dopo il completamento del ciclo primario (vedere paragrafo 5.1).
		Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni	1 (una) dose da 0,25 mL, contenente 25 microgrammi di mRNA*	

* Non utilizzare la siringa preriempita per erogare un volume parziale di 0,25 mL.

† Per il ciclo primario in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, deve essere usato il flaconcino con dosaggio 0,2 mg/mL.

‡ Per la terza dose in soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, deve essere usato il flaconcino con dosaggio 0,2 mg/mL.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o, nei bambini piccoli, la parte anterolaterale della coscia.

Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

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

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative a scongelamento, manipolazione e smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

È stata segnalata anafilassi in soggetti che hanno ricevuto Spikevax. Un trattamento medico e una supervisione adeguati devono essere sempre immediatamente disponibili nel caso di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti a seguito della vaccinazione. Coloro che hanno manifestato una reazione anafilattica in seguito alla prima dose di Spikevax non devono ricevere le dosi successive del vaccino.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Spikevax esiste un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite.

Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni dalla vaccinazione. Sono state osservate più spesso in maschi giovani, e più spesso dopo la seconda dose rispetto alla prima dose (vedere paragrafo 4.8).

I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto una terapia intensiva e si sono osservati casi fatali.

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.

Reazioni associate all'ansia

In associazione 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

La vaccinazione deve essere posticipata in soggetti con malattia febbrile severa acuta o infezione acuta. La presenza di un'infezione minore e/o febbre di bassa entità non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela a soggetti che ricevono terapia anticoagulante o sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di ematomi in seguito alla somministrazione per via intramuscolare.

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare

Nei primi giorni dopo la vaccinazione con Spikevax, sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazione della sindrome da perdita capillare (*capillary leak syndrome*, CLS). 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 medici specialisti esperti.

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

I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 14 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Spikevax (tutte le diverse varianti) può essere somministrato in concomitanza con i vaccini antinfluenzali (standard e ad alto dosaggio) e con il vaccino a subunità anti-herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio).

I diversi vaccini iniettabili devono essere somministrati in sedi di iniezione differenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate con Spikevax durante il secondo e terzo trimestre di gestazione non ha indicato un aumento di esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati sugli esiti in gravidanza dopo la somministrazione del vaccino durante il primo trimestre di gestazione siano attualmente limitati, non è stato osservato un aumento del rischio di aborti spontanei. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Spikevax può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non si ritiene che Spikevax possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a Spikevax di donne che allattano è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne che hanno allattato al seno dopo la vaccinazione non hanno indicato alcun rischio di effetti avversi sui neonati/lattanti. Spikevax può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spikevax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti elencati al paragrafo 4.8 possono alterare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

La sicurezza di Spikevax 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 dalla vaccinazione. 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 nelle fasce 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.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

I dati di sicurezza per Spikevax negli adolescenti sono stati acquisiti da uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco con parti multiple condotto negli Stati Uniti. La prima porzione dello studio ha coinvolto 3 726 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=2 486) o placebo (n=1 240) (NCT04649151). Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e di coloro che hanno ricevuto il placebo erano simili.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono state: dolore in sede di iniezione (97%), cefalea (78%), stanchezza (75%), mialgia (54%), brividi (49%), tumefazione/dolorabilità ascellare (35%), artralgia (35%), nausea/vomito (29%), tumefazione in sede di iniezione (28%), eritema in sede di iniezione (26%) e febbre (14%).

Questo studio è passato ad uno studio in aperto di fase 2/3 in cui 1 346 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni hanno ricevuto una dose di richiamo di Spikevax almeno 5 mesi dopo la seconda dose del ciclo primario. Non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive nella porzione in aperto dello studio.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

I dati di sicurezza per Spikevax nei bambini sono stati acquisiti da uno studio clinico in corso di fase 2/3, diviso in due parti, randomizzato, con osservatore in cieco, condotto negli Stati Uniti e in Canada (NCT04796896). La prima parte dello studio, una fase in aperto di valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità e di determinazione della dose, ha incluso 380 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose (0,25 mL) di Spikevax. La seconda parte è una fase controllata con placebo volta a valutare la sicurezza in cui sono stati inclusi 4 016 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose (0,25 mL) di Spikevax (n=3 012) o

placebo (n=1 004). Nessun partecipante della prima parte ha partecipato anche alla seconda parte. Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e di coloro che hanno ricevuto il placebo erano simili.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni in seguito alla somministrazione del ciclo primario (nella parte 2) sono state: dolore in sede di iniezione (98,4%), stanchezza (73,1%), cefalea (62,1%), mialgia (35,3%), brividi (34,6%), nausea/vomito (29,3%), tumefazione/dolorabilità ascellare (27,0%), febbre (25,7%), eritema in sede di iniezione (24,0%), tumefazione in sede di iniezione (22,3%) e artralgia (21,3%).

Il protocollo dello studio è stato modificato per comprendere una fase in aperto di dose di richiamo che comprendeva 1 294 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo di Spikevax almeno 6 mesi dopo la seconda dose del ciclo primario. Non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive nella porzione in aperto dello studio.

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

Negli Stati Uniti e in Canada è stato condotto uno studio clinico tuttora in corso di fase 2/3 randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax. Questo studio ha coinvolto 10 390 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=7 798) o placebo (n=2 592).

Lo studio ha arruolato bambini in 3 fasce di età: da 6 anni a 11 anni; da 2 anni a 5 anni; e da 6 mesi a 23 mesi. Questo studio pediatrico ha coinvolto 6 388 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=4 791) o placebo (n=1 597). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e quelli che hanno ricevuto placebo.

In questo studio clinico, le reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi dopo la somministrazione del ciclo primario sono state irritabilità/pianto (81,5%), dolore in sede di iniezione (56,2%), sonnolenza (51,1%), perdita di appetito (45,7%), febbre (21,8%), tumefazione in sede di iniezione (18,4%), eritema in sede di iniezione (17,9%) e tumefazione/dolorabilità ascellare (12,2%).

Le reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 24 e 36 mesi dopo la somministrazione del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione (76,8%), irritabilità/pianto (71,0%), sonnolenza (49,7%), perdita di appetito (42,4%), febbre (26,1%), eritema in sede di iniezione (17,9%), tumefazione in sede di iniezione (15,7%) e tumefazione/dolorabilità ascellare (11,5%).

Le reazioni avverse nei partecipanti di età compresa tra 37 mesi e 5 anni dopo la somministrazione del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione (83,8%), stanchezza (61,9%), cefalea (22,9%), mialgia (22,1%), febbre (20,9%), brividi (16,8%), nausea/vomito (15,2%), tumefazione/dolorabilità ascellare (14,3%), artralgia (12,8%), eritema in sede di iniezione (9,5%) e tumefazione in sede di iniezione (8,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati ottenuti da vari studi clinici controllati con placebo condotti su:

- 30 351 adulti di età ≥ 18 anni
- 3 726 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
- 4 002 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni
- 6 388 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni
- e dall'esperienza post-marketing.

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

molto comune ($\geq 1/10$)
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
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 3).

Tabella 3. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici condotti su Spikevax e dall'esperienza post-autorizzativa in bambini e soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Linfoadenopatia*
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Anafilassi Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto†
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità/pianto†
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea Sonnolenza†
	Non comune	Capogiro
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta‡ Ipoestesia Parestesia
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite
		Pericardite
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea/vomito
	Comune	Diarrea
	Non comune	Dolore addominale§
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Orticaria¶
	Non nota	Eritema multiforme Orticaria meccanica Orticaria cronica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia Artralgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante#
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
		Reazione ritardata in sede di iniezione♠
	Non comune	Prurito in sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso♥
	Non nota	Gonfiore esteso dell'arto vaccinato

*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).

† Osservato nella popolazione pediatrica (di età compresa tra 6 mesi e 5 anni).

‡ 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.

§ Il dolore addominale è stato osservato nella popolazione pediatrica (età compresa tra 6 e 11 anni), con una frequenza dello 0,2% nel gruppo Spikevax e dello 0% nel gruppo placebo.

¶ L'orticaria è stata osservata con insorgenza acuta (entro pochi giorni dalla vaccinazione) o insorgenza ritardata (fino a due settimane circa dopo la vaccinazione).

#La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.

♠ 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.

Il profilo di reattogenicità e sicurezza in 343 partecipanti trattati con Spikevax che erano sieropositivi al SARS-CoV-2 al basale era paragonabile a quella nei partecipanti sieronegativi al SARS-CoV-2 al basale.

Adulti (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax sono valutate in uno studio in corso di fase 2, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, di conferma della dose, in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (NCT04405076). In questo studio, 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 mL, 100 microgrammi a 1 mese di distanza) del vaccino Spikevax come ciclo primario. In una fase in aperto di questo studio, 167 di questi partecipanti hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) almeno 6 mesi dopo avere ricevuto la seconda dose del ciclo primario. Il profilo delle reazioni avverse sollecitate per la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) era simile a quello successivo alla seconda dose del ciclo primario.

Spikevax (originale) nei riceventi di trapianto d'organo solido

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax (originale) sono state valutate in uno studio di fase 3b in aperto in due parti, in pazienti adulti che avevano ricevuto un trapianto di organo solido (SOT), tra cui trapianti di rene e di fegato (mRNA-1273-P304). È stata somministrata una dose di 100 microgrammi (0,5 mL), cioè la dose autorizzata al momento della conduzione dello studio.

Nella parte A, 128 pazienti che avevano ricevuto un SOT hanno ricevuto una terza dose di Spikevax (originale). Nella parte B, 159 pazienti che avevano ricevuto un 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).

La reattogenicità è risultata coerente con il profilo noto di Spikevax (originale). Non sono comparsi risultati inattesi per la sicurezza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Spikevax è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Spikevax. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 1,316 casi in più (IC al 95%: 1,299; 1,333) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 1,88 casi in più (IC al 95%: 0,956; 2,804) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto (se disponibile).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini anti-COVID-19, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

Spikevax (elasomeran) contiene mRNA inserito in nanoparticelle lipidiche. L'mRNA codifica per la proteina *spike* intera del SARS-CoV-2 modificata tramite 2 sostituzioni proliniche all'interno del dominio *heptad repeat 1* (S-2P) per stabilizzarla in conformazione di pre-fusione. A seguito dell'iniezione intramuscolare, le cellule nella sede d'iniezione e i linfonodi drenanti assorbono le nanoparticelle lipidiche riuscendo a rilasciare la sequenza di mRNA per la traduzione in proteina virale all'interno delle cellule. L'mRNA veicolato non entra nel nucleo cellulare né interagisce con il genoma; non è replicante e la sua espressione è transitoria, principalmente a opera delle cellule dendritiche e dei macrofagi dei seni subcapsulari. La proteina *spike* del SARS-CoV-2, espressa e legata alla membrana, viene quindi riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene estraneo. Ciò induce una risposta sia delle cellule T che delle cellule B che generano anticorpi neutralizzanti, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

Efficacia clinica negli adulti

Lo studio condotto sugli adulti è stato uno studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco (NCT04470427) che ha escluso 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. I vaccini antinfluenzali 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 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.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (di seguito indicata come serie di analisi per protocollo, *Per Protocol Set*, 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. 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 afro-americana, 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 (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) e da un Comitato di validazione clinica. L'efficacia del vaccino, complessiva e suddivisa per principali fasce di età, è presentata nella Tabella 4.

Tabella 4. Analisi di efficacia del vaccino – casi di COVID-19[#] confermati indipendentemente dalla severità a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2^a dose – PPS

Fascia di età (anni)	Spikevax			Placebo			% di efficacia del vaccino (IC al 95%)*
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persona	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persona	
Tutti (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
da 18 a <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)
da ≥65 a <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% (NV; 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^a dose.

*Efficacia del vaccino 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 in questa sede.

Tra tutti i soggetti della popolazione PPS non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi su 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 (SpO₂) per la definizione della malattia di grado severo (SpO₂ ≤ 93% in aria ambiente).

L'efficacia vaccinale di 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% (IC al 95%: 88,6; 96,5).

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime puntuali dell'efficacia simili tra gruppi suddivisi per generi, gruppi etnici, nonché tra i partecipanti con comorbidità associate a un alto rischio di COVID-19 di grado severo.

Immunogenicità negli adulti– dopo la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax sono valutate in uno studio in corso di fase 2, randomizzato, con osservatore in cieco, controllato con placebo, di conferma della dose, in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (NCT04405076). In questo studio, 198 partecipanti hanno ricevuto due dosi (0,5 mL, 100 microgrammi a 1 mese di distanza) del vaccino Spikevax come ciclo primario. In una fase in aperto, 149 di questi partecipanti (serie di analisi per protocollo) hanno ricevuto una singola dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) almeno 6 mesi dopo avere ricevuto la seconda dose del ciclo primario. Una singola dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi) ha dimostrato di determinare un aumento della media geometrica (*geometric mean fold rise*, GMFR) dei livelli di anticorpi neutralizzanti di 12,99 (IC al 95%: 11,04; 15,29) volte a 28 giorni dopo la dose di richiamo rispetto al pre-richiamo. Il GMFR dei livelli di anticorpi neutralizzanti è stato di 1,53 (IC al 95%: 1,32; 1,77) confrontando 28 giorni dopo la seconda dose (ciclo primario) rispetto a 28 giorni dopo la dose di richiamo.

Immunogenicità di una dose di richiamo in seguito alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato negli adulti

La sicurezza e l'immunogenicità di un richiamo eterologo con Spikevax sono state valutate in uno studio avviato da sperimentatore con 154 partecipanti. L'intervallo di tempo minimo intercorso tra il ciclo primario eseguito con un vaccino anti-COVID-19 basato su vettore o su RNA e l'iniezione di richiamo con Spikevax è stato di 12 settimane (range: da 12 settimane a 20,9 settimane). La dose di richiamo utilizzata in questo studio era di 100 microgrammi. I titoli degli anticorpi neutralizzanti, misurati mediante un test di neutralizzazione basato su pseudovirus, sono stati determinati prima della somministrazione al giorno 1 e dopo la somministrazione della dose di richiamo ai giorni 15 e 29. È stata dimostrata una risposta al richiamo indipendentemente dalla vaccinazione primaria.

Sono disponibili solo dati di immunogenicità a breve termine; la protezione a lungo termine e la memoria immunologica non sono attualmente note.

Sicurezza e immunogenicità di sette vaccini anti-COVID-19 somministrati come terza dose (richiamo) nel Regno Unito

COV-BOOST è uno studio randomizzato di fase 2, multicentrico, avviato da sperimentatore, incentrato sulla vaccinazione contro COVID-19 con una terza dose di richiamo, condotto su un sottogruppo di soggetti con lo scopo di valutare in modo approfondito l'immunologia. Sono stati ammessi a partecipare soggetti adulti di età pari o superiore a 30 anni, in buone condizioni di salute (erano permesse comorbidità ben controllate di grado lieve o moderato), che avevano ricevuto due dosi di Pfizer–BioNTech o di Oxford–AstraZeneca (prima dose nel dicembre 2020, gennaio 2021 o febbraio 2021) e per i quali al momento dell'arruolamento erano trascorsi almeno 84 giorni dalla somministrazione della seconda dose. Spikevax ha potenziato la risposta anticorpale e neutralizzante ed è stato ben tollerato indipendentemente dal ciclo primario. La dose di richiamo utilizzata in questo studio era di 100 microgrammi. I titoli degli anticorpi neutralizzanti, misurati mediante un test di neutralizzazione basato su pseudovirus, sono stati determinati dopo la somministrazione della dose di richiamo al giorno 28.

Anticorpi neutralizzanti contro la variante B.1.617.2 (Delta) prima e dopo il richiamo negli adulti

I risultati ottenuti mediante test di neutralizzazione basato su pseudovirus (*pseudovirus neutralisation assay*, PsVNA) contro la variante B.1.617.2 (Delta) prima del richiamo e al giorno 29 dopo il richiamo hanno evidenziato che la somministrazione di una dose di richiamo di Spikevax (0,25 mL, 50 microgrammi) ad adulti ha indotto un aumento nel numero di anticorpi neutralizzanti contro la variante Delta di 17 volte rispetto ai livelli pre-richiamo (GMFR=17,28; IC al 95%: 14,38; 20,77; n=295).

Efficacia clinica negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni

Lo studio condotto sugli adolescenti (NCT04649151) è uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Sono stati esclusi dallo studio i partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2. In totale,

3 732 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere 2 dosi di Spikevax o di placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

È stata condotta un'analisi di efficacia secondaria su 3 181 partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi di Spikevax (n=2 139) o di placebo (n=1 042) e risultavano negativi al SARS-CoV-2 al basale nella serie di analisi per protocollo. Tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e coloro che hanno ricevuto il placebo non sono state riscontrate differenze significative in termini demografici o in relazione a patologie mediche preesistenti.

La definizione di COVID-19 è stata: 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 seconda dose.

Sono stati identificati zero casi sintomatici di COVID-19 nel gruppo Spikevax e 4 casi sintomatici di COVID-19 nel gruppo placebo.

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni – in seguito alla vaccinazione primaria con Spikevax

È stata condotta un'analisi di non inferiorità volta a valutare i tassi di sierorispota e i titoli neutralizzanti al 50% contro SARS-CoV-2 28 giorni dopo la dose 2 nella sottoserie di immunogenicità per protocollo composta da adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (n=340) nello studio condotto sugli adolescenti e nei partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni (n=296) nello studio condotto sugli adulti. I soggetti non presentavano evidenze virologiche o immunologiche di pregressa infezione da SARS-CoV-2 al basale. Il rapporto delle medie geometriche (*geometric mean ratio*, GMR) dei titoli di anticorpi neutralizzanti negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e 25 anni è stato pari a 1,08 (IC al 95%: 0,94; 1,24). La differenza tra i tassi di sierorispota è stata dello 0,2% (IC al 95%: -1,8; 2,4). Sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR >0,67 e limite inferiore dell'IC al 95% per la differenza tra i tassi di sierorispota >-10%).

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni – dopo dose di richiamo con Spikevax (originale)

L'obiettivo di immunogenicità primario della fase di richiamo di questo studio era di dedurre l'efficacia della dose di richiamo in partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni confrontando le risposte immunitarie dopo il richiamo (giorno 29) a quelle ottenute dopo la seconda dose del ciclo primario (giorno 57) in giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) nello studio negli adulti. L'efficacia della dose di richiamo di Spikevax 50 microgrammi è dedotta se le risposte immunitarie dopo la dose di richiamo (concentrazione media geometrica [*geometric mean concentration*, GMC] di anticorpi neutralizzanti [*neutralising antibodies*, nAb] e tasso di sierorispota [*seroresponse rate*, SRR] soddisfano i criteri prespecificati di non inferiorità (sia per GMC che per SRR) rispetto a quelli misurati in seguito a completamento del ciclo primario con Spikevax 100 microgrammi in un sottogruppo di giovani adulti (da 18 a 25 anni) nello studio pivotal sull'efficacia negli adulti.

In una fase in aperto di questo studio, i partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni hanno ricevuto una singola dose di richiamo almeno 5 mesi dopo aver completato il ciclo primario (due dosi ad 1 mese di distanza). La popolazione dell'analisi di immunogenicità primaria comprendeva 257 partecipanti con dose di richiamo in questo studio e un sottogruppo casuale di 295 partecipanti dallo studio nei giovani adulti (di età compresa tra ≥ 18 e ≤ 25 anni) che avevano precedentemente completato un ciclo primario di vaccinazione di due dosi di Spikevax ad 1 mese di distanza. Entrambi i gruppi di partecipanti inclusi nella popolazione di analisi non avevano evidenza sierologica o virologica di infezione di SARS-CoV-2 rispettivamente prima della prima dose del ciclo primario e prima della dose di richiamo.

Il GMR della GMC della dose di richiamo al giorno 29 negli adolescenti rispetto ai giovani adulti: GMR al giorno 57 era 5,1 (IC al 95%: 4,5; 5,8), e sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (cioè limite inferiore dell'IC al 95% >0,667 (1/15); stima puntuale $\geq 0,8$); la differenza in SRR era 0,7% (IC

al 95%: -0,8; 2,4), e sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (limite inferiore del 95% della differenza in SRR >-10%).

Nei 257 partecipanti, la GMC di nAb pre-richiamo (dose di richiamo-giorno 1) era 400,4 (IC al 95%: 370,0; 433,4); al giorno 29 della dose di richiamo il GMC era 7 172,0 (IC al 95%: 6 610,4; 7 781,4). Il GMC post-richiamo al giorno 29 della dose di richiamo era circa 18 volte quello del GMC pre-richiamo, dimostrando la potenza della dose di richiamo negli adolescenti. Il SRR era 100 (IC al 95%: 98,6; 100,0).

I criteri di successo prespecificati per l'obiettivo primario di immunogenicità sono stati soddisfatti, permettendo quindi la deduzione dell'efficacia del vaccino dallo studio negli adulti.

Efficacia clinica nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Negli Stati Uniti e in Canada è stato condotto uno studio clinico pediatrico tuttora in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni (NCT04796896). Sono stati esclusi dallo studio i partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2. In totale, 4 016 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 3:1 a ricevere 2 dosi di Spikevax o di placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

È stata condotta un'analisi di efficacia secondaria per valutare tutti i casi confermati di COVID-19 sommati sino alla data del cut-off dei dati del 10 novembre 2021 su 3 497 partecipanti che avevano ricevuto due dosi (0,25 mL ai mesi 0 e 1) di Spikevax (n=2 644) o di placebo (n=853) e che risultavano negativi al SARS-CoV-2 al basale nella serie di analisi per protocollo. Tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e coloro che hanno ricevuto il placebo non sono state riscontrate differenze rilevanti in termini demografici.

La definizione di COVID-19 è stata: malattia sintomatica che richiede un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. I casi sono quelli con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.

Sono stati identificati tre casi di COVID-19 (0,1%) nel gruppo Spikevax e quattro casi di COVID-19 (0,5%) nel gruppo placebo.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

È stata eseguita un'analisi volta a valutare i tassi di sierorispota e i titoli neutralizzanti al 50% contro SARS-CoV-2 28 giorni dopo la dose 2 in un sottogruppo di bambini di età compresa tra 6 e 11 anni (n=319) nello studio condotto sulla popolazione pediatrica e nei partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni (n=295) nello studio condotto sugli adulti. I soggetti non presentavano evidenze virologiche o immunologiche di pregressa infezione da SARS-CoV-2 al basale. Il GMR dei titoli di anticorpi neutralizzanti nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e 25 anni è stato pari a 1,239 (IC al 95%: 1,072; 1,432). La differenza tra i tassi di sierorispota è stata dello 0,1% (IC al 95%: -1,9; 2,1). Sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR >0,67 e limite inferiore dell'IC al 95% per la differenza tra i tassi di sierorispota >-10%).

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni – dopo dose di richiamo con Spikevax (originale)

L'obiettivo di immunogenicità primario della fase della dose di richiamo di questo studio è di dedurre l'efficacia della dose di richiamo in partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni confrontando le risposte immunitarie dopo il richiamo (giorno 29) con quelle ottenute dopo la seconda dose del ciclo primario (giorno 57) in giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) in quello studio, in cui è stata dimostrata un'efficacia del 93%. L'efficacia della dose di richiamo di Spikevax 25 microgrammi è dedotta se le risposte immunitarie dopo la dose di richiamo (concentrazione media geometrica [GMC] di anticorpo neutralizzante [nAb] e tasso di sierorispota [SRR] soddisfano i criteri prespecificati di non inferiorità (sia per GMC che per SRR) rispetto a quelli misurati in seguito a completamento del

ciclo primario con Spikevax 100 microgrammi in un sottogruppo di giovani adulti (da 18 a 25 anni) nella sperimentazione pivotal sull'efficacia negli adulti.

In una fase in aperto di questo studio, i partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni hanno ricevuto una singola dose di richiamo almeno 6 mesi dopo aver completato il ciclo primario (due dosi ad 1 mese di distanza). La popolazione dell'analisi di immunogenicità primaria ha compreso 95 partecipanti che avevano ricevuto la dose di richiamo nel gruppo di età compresa tra 6 e 11 anni e un sottogruppo casuale di 295 partecipanti dallo studio nei giovani adulti che avevano ricevuto due dosi di Spikevax a 1 mese di distanza. Entrambi i gruppi di partecipanti inclusi nella popolazione di analisi non avevano evidenza sierologica o virologica di infezione di SARS-CoV-2 rispettivamente prima della prima dose del ciclo primario e prima della dose di richiamo.

Nei 95 partecipanti, il giorno 29 della dose di richiamo, la GMC era 5 847,5 (IC al 95%: 4 999,6; 6 839,1). Il SRR era 100 (IC al 95%: 95,9; 100,0). Sono stati studiati i livelli di nAb sierici nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni nel sottogruppo immunogenicità per protocollo con stato SARS-CoV-2 negativo prima del richiamo e il confronto con quelli dei giovani adulti (età compresa tra 18 e 25 anni). Il GMR della GMC della dose di richiamo al giorno 29 rispetto al GMC del giorno 57 nei giovani adulti era 4,2 (IC al 95%: 3,5; 5,0), e sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (cioè limite inferiore dell'IC al 95% $>0,667$); la differenza in SRR era 0,7% (IC al 95%: -3,5; 2,4), e sono stati soddisfatti i criteri di non inferiorità (limite inferiore del 95% della differenza in SRR $>-10\%$).

I criteri di successo prespecificati per l'obiettivo primario di immunogenicità sono stati soddisfatti, permettendo quindi la deduzione dell'efficacia della dose di richiamo del vaccino. La rapida risposta al richiamo evidente entro 4 settimane dalla dose di richiamo è la prova di un robusto priming indotto dal ciclo primario di Spikevax.

Anticorpi neutralizzanti contro la variante B.1.617.2 (Delta) nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni

Campioni di siero della sottoserie di immunogenicità per protocollo (n=134) nello studio in corso sulla popolazione pediatrica prelevati al basale e al giorno 57 sono stati esaminati mediante un PsVNA basato sulla variante B.1.617.2 (Delta).

Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, il GMFR dal basale al giorno 57 è stato pari a 81,77 (IC al 95%: 70,38; 95,00) per la variante Delta (misurato mediante PsVNA). Inoltre, il 99,3% dei bambini ha soddisfatto la definizione di sierorisposta.

Efficacia clinica nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

È stato condotto uno studio clinico tuttora in corso di fase 2/3 per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax in bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 11 anni. Lo studio ha arruolato bambini in 3 fasce di età: da 6 anni a 11 anni; da 2 anni a 5 anni; e da 6 mesi a 23 mesi.

È stata eseguita un'analisi descrittiva di efficacia volta a valutare i casi confermati di COVID-19 sommati fino alla data del cut-off dei dati del 21 febbraio 2022 in 5 476 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 5 anni che avevano ricevuto due dosi (a 0 e 1 mese) di Spikevax (n = 4 105) o placebo (n = 1 371) e risultavano negativi al SARS-CoV-2 al basale (indicato come serie di analisi per protocollo per l'efficacia). Tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax e coloro che hanno ricevuto il placebo non sono state riscontrate differenze significative in termini demografici.

La durata mediana del follow-up per l'efficacia post-dose 2 è stata di 71 giorni per i partecipanti di età compresa tra 2 e 5 anni e di 68 giorni per i partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi.

L'efficacia del vaccino in questo studio è stata osservata durante il periodo in cui la variante B.1.1.529 (Omicron) era la variante predominante in circolazione.

L'efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) nella parte 2 per la serie di analisi per protocollo per l'efficacia per i casi di COVID-19 14 giorni o più dopo la dose 2 utilizzando la "COVID-19 P301 case

definition" (ossia la definizione utilizzata nello studio pivotal sull'efficacia negli adulti) è stata del 46,4% (IC al 95%: 19,8; 63,8) per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni e del 31,5% (IC al 95%: -27,7; 62,0) per i bambini da 6 mesi a 23 mesi di età.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni

Per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, il confronto delle risposte nAb del giorno 57 in questa sottoserie di immunogenicità per protocollo della parte 2 (n = 264; 25 microgrammi) con quelle dei giovani adulti (n = 295; 100 microgrammi) ha dimostrato un GMR di 1,014 (IC al 95%: 0,881; 1,167), che soddisfa i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR \geq 0,67; stima puntuale \geq 0,8). L'aumento della media geometrica (GMFR) dal basale al giorno 57 per questi bambini è stato di 183,3 (IC al 95%: 164,03; 204,91). La differenza nei tassi di sierorispota (SRR) tra i bambini e i giovani adulti è stata dello -0,4% (IC al 95%: -2,7%; 1,5%), e soddisfa a sua volta i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% della differenza SRR $>$ -10%).

Per i bambini piccoli da 6 mesi a 23 mesi di età, il confronto delle risposte nAb al giorno 57 in questa sottoserie di immunogenicità per protocollo della parte 2 (n = 230; 25 microgrammi) con quelle dei giovani adulti (n = 295; 100 microgrammi) ha dimostrato un GMR di 1,280 (IC al 95%: 1,115; 1,470), che soddisfa i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR \geq 0,67; stima puntuale \geq 0,8). La differenza nei tassi di SRR tra bambini piccoli e giovani adulti è stata dello 0,7% (IC al 95%: -1,0%; 2,5%), e soddisfa a sua volta i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% della differenza del tasso di sierorispota $>$ -10%).

Di conseguenza, i criteri di successo prespecificati per l'obiettivo di immunogenicità primario sono stati soddisfatti per entrambe le fasce di età, consentendo di dedurre l'efficacia di 25 microgrammi sia nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni sia nei bambini piccoli di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi (Tabelle 5 e 6).

Tabella 5. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorispota – confronto tra soggetti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi e partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni – serie di immunogenicità per protocollo

		Da 6 mesi a 23 mesi n=230	Da 18 anni a 25 anni n=291	Da 6 mesi a 23 mesi/ Da 18 anni a 25 anni	
Saggio	Time point	GMC (IC al 95%)*	GMC (IC al 95%)*	Rapporto GMC (IC al 95%) ^a	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (Si/No) ^b
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 ^c	28 giorni dopo la dose 2	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Si
		Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorispota % (IC al 95%)	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Concentrazione media geometrica

n = numero di partecipanti con dati non mancanti al basale e al giorno 57

*I valori degli anticorpi riportati come inferiori al limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) sono sostituiti da 0,5 x LLOQ. I valori superiori al limite superiore di quantificazione (*upper limit of quantification*, ULOQ) sono sostituiti dall'ULOQ se i valori effettivi non sono disponibili.

^aI livelli di anticorpi log-trasformati vengono analizzati utilizzando un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con la variabile di gruppo (partecipanti da 6 mesi a 5 anni di età e giovani adulti) come effetto fisso. Le medie LS risultanti, la differenza delle medie LS e l'IC al 95% vengono nuovamente trasformati nella scala originale ai fini della presentazione.

^bLa non inferiorità si considera soddisfatta se il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto GMC è maggiore di 0,67, con una stima puntuale >0,8 e il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nel tasso di sierorisposta è superiore a -10%, con una stima puntuale >-5%.

^cLe medie geometriche finali delle concentrazioni anticorpali (GMC) in AU/mL sono state determinate utilizzando il saggio di microneutralizzazione di SARS-CoV-2.

^dLa sierorisposta dovuta alla vaccinazione specifica per la concentrazione di anticorpi neutralizzanti RVP SARS-CoV-2 a livello di soggetto è definita nel protocollo come un cambiamento da un valore inferiore a LLOQ a un valore uguale o superiore a 4 x LLOQ, o quantomeno a un aumento pari a 4 volte se il basale è uguale o superiore a LLOQ. L'IC al 95% della sierorisposta viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

^eLa differenza nell'IC al 95% del tasso di sierorisposta viene calcolata utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Tabella 6. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorisposta – confronto tra soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni e partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni – serie di immunogenicità per protocollo

		Da 2 anni a 5 anni n=264	Da 18 anni a 25 anni n=291	Da 2 anni a 5 anni/ Da 18 anni a 25 anni	
Saggio	Time point	GMC (IC al 95%)*	GMC (IC al 95%)*	Rapporto GMC (IC al 95%) ^a	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (Si/No) ^b
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 ^c	28 giorni dopo la dose 2	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Sì
		Sierorisposta % (IC al 95%) ^d	Sierorisposta % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorisposta % (IC al 95%) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Concentrazione media geometrica

n = numero di partecipanti con dati non mancanti al basale e al giorno 57

* I valori degli anticorpi riportati come inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono sostituiti da 0,5 x LLOQ. I valori superiori al limite superiore di quantificazione (ULOQ) sono sostituiti dall'ULOQ se i valori effettivi non sono disponibili.

^a I livelli di anticorpi log-trasformati vengono analizzati utilizzando un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con la variabile di gruppo (partecipanti da 6 mesi a 5 anni di età e giovani adulti) come effetto fisso. Le medie LS risultanti, la differenza delle medie LS e l'IC al 95% vengono nuovamente trasformati nella scala originale ai fini della presentazione.

^b La non inferiorità è soddisfatta se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il rapporto GMC è maggiore di 0,67, con una stima puntuale >0,8 e il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nel tasso di sierorisposta è maggiore di -10%, con una stima puntuale >-5%.

^c Le concentrazioni geometriche medie finali di anticorpi (GMC) in AU/mL sono state determinate utilizzando il test di microneutralizzazione di SARS-CoV-2.

^d La sierorisposta vaccinazione-specifica dovuta alla concentrazione di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 RVP a livello individuale è definita nel protocollo come un cambiamento da un valore inferiore a LLOQ a un valore uguale o superiore a 4 x LLOQ, o quantomeno a un aumento pari a 4 volte se il basale è uguale o superiore a LLOQ. L'IC al 95% della sierorisposta viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

^e La differenza nell'IC al 95% del tasso di sierorisposta viene calcolata utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Immunogenicità nei riceventi di trapianto di organo solido

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax (originale) sono state valutate in uno studio di fase 3b in aperto in due parti, in pazienti adulti che avevano ricevuto un trapianto di organo solido (SOT), tra cui trapianti di rene e di fegato (mRNA-1273-P304). È stata somministrata una dose di 100 microgrammi (0,5 mL), cioè la dose autorizzata al momento della conduzione dello studio.

Nella parte A, 128 pazienti che avevano ricevuto un SOT hanno ricevuto una terza dose di Spikevax (originale). Nella parte B, 159 pazienti riceventi un SOT hanno ricevuto una dose di richiamo almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

L'immunogenicità nello studio è stata valutata mediante la misurazione degli anticorpi neutralizzanti contro uno pseudovirus esprimente il ceppo SARS-CoV-2 ancestrale (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 (originale) hanno indotto titoli di anticorpi neutralizzanti più elevati rispetto ai livelli pre-dose 1 e post-dose 2. Il tasso di sierorispota è stato maggiore nei partecipanti con SOT che avevano ricevuto tre dosi, rispetto ai partecipanti che avevano ricevuto due dosi. I livelli di anticorpi neutralizzanti osservati nei partecipanti con SOT epatico che avevano ricevuto tre dosi erano comparabili alle risposte post-dose 2 osservate nei partecipanti adulti immunocompetenti e negativi al SARS-CoV-2 al basale. Le risposte di anticorpi neutralizzanti hanno continuato a essere numericamente più basse post-dose 3 nei partecipanti con SOT renale, rispetto ai partecipanti con SOT epatico. I livelli neutralizzanti osservati un mese dopo la dose 3 si sono mantenuti per sei mesi, con livelli anticorpali 26 volte superiori e un tasso di sierorispota del 67% rispetto al basale.

Una quarta dose (di richiamo) di Spikevax (originale) ha aumentato la risposta anticorpale neutralizzante nei partecipanti con SOT rispetto a post-dose 3, indipendentemente dai vaccini ricevuti in precedenza [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 o qualsiasi combinazione contenente mRNA]; tuttavia, i partecipanti con SOT renale hanno presentato risposte anticorpali neutralizzanti numericamente inferiori, rispetto ai partecipanti con SOT epatico.

Anziani

Spikevax è stato valutato in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi, compresi 3 768 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. L'efficacia di Spikevax è risultata costante tra i soggetti anziani (≥ 65 anni) e i soggetti adulti più giovani (18-64 anni).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spikevax in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

Sono stati condotti studi di tossicità generale su ratti (che hanno ricevuto per via intramuscolare fino a 4 dosi eccedenti la dose clinica una volta ogni 2 settimane). Sono stati osservati edema ed eritema in sede di iniezione transitori e reversibili, così come cambiamenti reversibili e transitori negli esami di

laboratorio (inclusi aumenti degli eosinofili, del tempo di tromboplastina parziale attivata e del fibrinogeno). I risultati suggeriscono che la potenziale tossicità per gli esseri umani è bassa.

Genotossicità/potenziale cancerogeno

Sono stati condotti studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con il nuovo componente lipidico SM-102 del vaccino. I risultati suggeriscono che la potenziale genotossicità per gli esseri umani è molto bassa. Non sono stati eseguiti studi di potenziale cancerogeno.

Tossicità della 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 avversi associati al vaccino sulla fertilità femminile, sulla gravidanza né sullo sviluppo embrionico, sullo sviluppo della prole o sullo sviluppo postnatale. Non sono disponibili dati sul trasferimento placentare o sull'escrezione nel latte materno del vaccino Spikevax.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SM-102 (eptadecano-9-il 8-[(2-idrossietil)[6-osso-6-(undecilossi)esil]ammino} ottanoato)

Colesterolo

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metossipoliethylenglicole-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Acido acetico

Sodio acetato triidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino multidose chiuso (Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile e Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile)

9 mesi a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Durante il periodo di 9 mesi, dopo la rimozione dal congelatore, il vaccino nel flaconcino chiuso può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, al riparo dalla luce, per un massimo di 30 giorni. Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (vedere paragrafo 6.4).

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata anche per i flaconcini di vaccino chiusi se conservati per 12 mesi a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C, **a condizione che, una volta scongelato e conservato a 2 °C – 8 °C, al riparo dalla luce, il flaconcino chiuso venga utilizzato entro un**

massimo di 14 giorni (anziché 30 giorni se conservato a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C per 9 mesi), senza tuttavia superare il periodo di conservazione complessivo di 12 mesi.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Il vaccino nei flaconcini chiusi può essere conservato a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C per un massimo di 24 ore dopo che è stato tolto dal frigorifero.

Flaconcino multidose perforato (Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile e Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile)

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 19 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C dopo la prima perforazione (entro il periodo d'uso consentito di 30 giorni o 14 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e incluse 24 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il vaccino non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita

9 mesi a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Durante il periodo di 9 mesi, dopo la rimozione dal congelatore, le siringhe preriempite possono essere conservate in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, al riparo dalla luce, per un massimo di 30 giorni (vedere paragrafo 6.4).

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata anche per le siringhe preriempite chiuse se conservate per 12 mesi a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C, **a condizione che, una volta scongelata e conservata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C**, al riparo dalla luce, **la siringa preriempita venga utilizzata entro un massimo di 14 giorni** (anziché 30 giorni se conservata a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C per 9 mesi), senza tuttavia superare il periodo di conservazione complessivo di 12 mesi.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Le siringhe preriempite possono essere conservate a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C per un massimo di 24 ore dopo che sono state tolte dal frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile e Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcino multidose)

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

Per le condizioni di conservazione del flaconcino multidose dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

Trasporto dei flaconcini multidose scongelati allo stato liquido a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

Qualora non sia possibile il trasporto a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C, in base ai dati disponibili è consentito il trasporto di uno o più flaconcini scongelati allo stato liquido per un massimo di 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (entro il periodo di validità di 30 giorni o 14 giorni, a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). I flaconcini, una volta scongelati e trasportati allo stato liquido a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, non devono essere ricongelati e devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino all'utilizzo.

Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

Trasporto delle siringhe preriempite scongelate allo stato liquido a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

Qualora non sia possibile il trasporto a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C, in base ai dati disponibili è consentito il trasporto di una o più siringhe preriempite scongelate allo stato liquido a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (entro il periodo di validità di 30 giorni o 14 giorni, a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C). Le siringhe preriempite, una volta scongelate e trasportate allo stato liquido a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, non devono essere ricongelate e devono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino all'utilizzo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini multidose

Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

5 mL di dispersione in un flaconcino multidose (in vetro di tipo 1 o equivalente o in polimero olefinico ciclico con rivestimento a barriera interno) con tappo (in gomma clorobutilica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica rossa con sigillo (sigillo in alluminio).

Dimensione della confezione: 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 5 mL.

Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

2,5 mL di dispersione in un flaconcino multidose (in vetro di tipo 1 o equivalente o in polimero olefinico ciclico con rivestimento a barriera interno) con tappo (in gomma clorobutilica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo (sigillo in alluminio).

Dimensioni della confezione: 10 flaconcini multidose. Ogni flaconcino contiene 2,5 mL.

Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita

0,5 mL di dispersione in siringa preriempita (polimero olefinico ciclico) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica rivestita) e capsula di chiusura (gomma bromobutilica, senza ago).

La siringa preriempita è confezionata in 5 blister trasparenti, ciascuno contenente 2 siringhe preriempite.

Dimensione della confezione: 10 siringhe preriempite. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL. Non utilizzare la siringa preriempita per erogare un volume parziale di 0,25 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario addestrato, utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della dispersione.

Conservare i flaconcini e le siringhe preriempite in congelatore ad una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Tenere il flaconcino e la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Flaconcino multidose

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.

Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

Da ogni flaconcino può essere prelevato un massimo di dieci (10) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di venti (20) dosi (da 0,25 mL ciascuna) (capsula di chiusura rimovibile rossa).

Si consiglia di perforare il tappo ogni volta in un punto diverso. Non perforare il flaconcino più di 20 volte.

In ogni flaconcino è incluso un volume eccedente per garantire la preparazione di un massimo di 10 dosi da 0,5 mL o un massimo di 20 dosi da 0,25 mL.

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile rossa e che il nome del prodotto sia Spikevax 0,2 mg/mL. Se il flaconcino ha la capsula di chiusura rimovibile blu e il nome del prodotto è Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, si prega di consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per tale formulazione.

Scongela ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 7). Quando il flaconcino è scongelato in frigorifero, lasciarlo a temperatura ambiente per 15 minuti prima della somministrazione.

Tabella 7. 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 o (a temperatura ambiente)	Durata dello scongelamento
Flaconcino multidose	2° – 8°C	2 ore e 30 minuti	15°C – 25°C	1 ora

Istruzioni dopo lo scongelamento

Flaconcino non perforato

Tempi massimi

30 giorni Frigorifero entro 9 mesi del periodo di validità
2 °C - 8 °C

24 ore Conservazione dal frigorifero a temperatura ambiente
8 °C - 25 °C

OPPURE

14 giorni Frigorifero entro 12 mesi del periodo di validità
2 °C - 8 °C

24 ore Conservazione dal frigorifero a temperatura ambiente
8 °C - 25 °C

Dopo il prelievo della prima dose

Tempo massimo

19 ore Frigorifero o temperatura ambiente

Il flaconcino deve essere conservato tra 2 °C - 25 °C. Annotare sull'etichetta del flaconcino la data e l'ora di smaltimento.

Gettare il flaconcino perforato dopo 19 ore.

Prelevare dal flaconcino ciascuna dose di vaccino utilizzando un ago nuovo sterile e una siringa nuova sterile per ogni iniezione per prevenire la trasmissione di agenti infettivi da una persona all'altra. La dose nella siringa deve essere utilizzata immediatamente.

Una volta che il flaconcino è stato perforato per prelevare la dose iniziale, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente e deve essere smaltito dopo 19 ore.

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

Non ricongelare MAI il vaccino scongelato

Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

Da ciascun flaconcino (capsula di chiusura rimovibile blu) possono essere prelevate cinque (5) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di dieci (10) dosi (da 0,25 mL ciascuna).

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax 0,1 mg/mL. Se il flaconcino ha la capsula di chiusura rimovibile blu e il nome del prodotto è Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, si prega di consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per tale formulazione.

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 o un massimo di 10 dosi da 0,25 mL.

Scongela ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 8). Quando il flaconcino è scongelato in frigorifero, lasciarlo a temperatura ambiente per 15 minuti prima della somministrazione.

Tabella 8. 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° – 8°C	2 ore e 30 minuti	15°C – 25°C	1 ora

Istruzioni dopo lo scongelamento


Flaconcino non perforato

Tempi massimi

- 30 giorni** Frigorifero entro 9 mesi del periodo di validità 2°C - 8°C
- 24 ore** Conservazione dal frigorifero a temperatura ambiente 8°C - 25°C

OPPURE

- 14 giorni** Frigorifero entro 12 mesi del periodo di validità 2°C - 8°C
- 24 ore** Conservazione dal frigorifero a temperatura ambiente 8°C - 25°C




Dopo il prelievo della prima dose

Tempo massimo

- 19 ore** Frigorifero o temperatura ambiente

Il flaconcino deve essere conservato tra 2°C - 25°C. Annotare sull'etichetta del flaconcino la data e l'ora di smaltimento.

Gettare il flaconcino perforato dopo 19 ore.



Prelevare dal flaconcino ciascuna dose di vaccino utilizzando un ago nuovo sterile e una siringa nuova sterile per ogni iniezione per prevenire la trasmissione di agenti infettivi da una persona all'altra. La dose nella siringa deve essere utilizzata immediatamente.

Una volta che il flaconcino è stato perforato per prelevare la dose iniziale, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente e deve essere smaltito dopo 19 ore.

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

Non ricongelare MAI il vaccino scongelato

Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile e Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

Somministrazione

Capovolgere delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo.
Il vaccino è pronto per l'uso una volta scongelato. **Non agitare o diluire.**

Prima dell'iniezione, ispezionare ciascuna dose per:

confermare che il liquido sia di colore **da bianco a biancastro** sia nel flaconcino sia nella siringa

Verificare il volume della siringa

Il vaccino può contenere particelle bianche o traslucide correlate al prodotto.

Se il dosaggio non è corretto, o in presenza di scolorimento e di altro particolato, non somministrare il vaccino.



Spikevax 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita

Non agitare né diluire il contenuto della siringa preriempita.

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

Da ogni siringa preriempita può essere somministrata una (1) dose da 0,5 mL. Non utilizzare la siringa preriempita per erogare un volume parziale di 0,25 mL.

Spikevax è fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,5 mL (50 microgrammi) 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 (ogni blister contiene 2 siringhe preriempite) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 9). Quando la siringa è scongelata in frigorifero, lasciarla a temperatura ambiente per 15 minuti prima della somministrazione

Tabella 9. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite e delle scatole prima dell'uso

Configurazione	Istruzioni per lo scongelamento e durata dello scongelamento			
	Temperatura di scongelamento (in frigorifero) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)	Temperatura di scongelamento o (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Siringa preriempita nel blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Scatola	2 – 8	155	15 – 25	140

Verificare che il nome del prodotto della siringa preriempita sia Spikevax 50 microgrammi. Se il nome del prodotto è Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, si prega di consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per tale formulazione.

Istruzioni per la manipolazione delle siringhe preriempite

- Lasciare a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) ciascuna siringa preriempita per 15 minuti prima della somministrazione.
- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax 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 preriempite.
- Usare un ago sterile della misura adatta per l'iniezione intramuscolare (aghi da 21 gauge o più sottili).
- Rimuovere la capsula di chiusura in posizione verticale, ruotando in senso antiorario fino a quando non si sgancia. Rimuovere la capsula di chiusura con un movimento lento e uniforme. Non tirare la capsula di chiusura mentre la si ruota.
- 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.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 gennaio 2021
Data del rinnovo più recente: 3 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

LONZA AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

ModernaTX, Inc.
One Moderna Way
Norwood, MA 02062
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Paseo de Europa, 50
28703 San Sebastián de los Reyes
Madrid
Spagna

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazou
Monts, Francia 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Spagna

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo n°35
28037 Madrid
Spagna

Patheon Italia S.p.a.
Viale G.B. Stucchi
110
20900 Monza
Italia

Patheon Italia S.p.A.
2 Trav. SX Via Morolense 5
03013 Ferentino (FR)
Italia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).