

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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 JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
 Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile
 Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
 Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Spikevax JN.1: composizione qualitativa e quantitativa

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione per dose
Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL (capsula di chiusura rimovibile blu)	5 dosi da 0,5 mL ciascuna o 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche). Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose da 0,5 mL (capsula di chiusura rimovibile blu)	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).

SARS-CoV-2 JN.1 mRNA 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 (JN.1).

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 JN.1 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 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 2. Posologia di Spikevax JN.1

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax, somministrare una dose di Spikevax JN.1 per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o	Una dose da 0,5 mL,	Un'ulteriore dose può essere

Età	Dose	Altre raccomandazioni
superiore a 65 anni	somministrata per via intramuscolare	somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare il flaconcino monodose o la siringa preriempita per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 3. Posologia di Spikevax JN.1 in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare il flaconcino monodose o la siringa preriempita per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1).

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.

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 a una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax non devono ricevere dosi successive di Spikevax JN.1.

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 (originale) 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

Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax JN.1 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 non ha indicato un aumento di esiti avversi in gravidanza.

Poiché le differenze tra i due prodotti si limitano alla sequenza della proteina spike, e non vi sono differenze clinicamente importanti in termini di reattogenicità, SARS-CoV-2 JN.1 mRNA può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne che allattano è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne che hanno allattato al seno dopo la vaccinazione con Spikevax (originale) non hanno indicato

alcun rischio di effetti avversi sui neonati/lattanti. SARS-CoV-2 JN.1 mRNA 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

SARS-CoV-2 JN.1 mRNA 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 (originale) è stata valutata in uno studio clinico 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 (originale) (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 (originale) negli adolescenti sono stati acquisiti da uno studio clinico 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 (originale) (n=2 486) o placebo (n=1 240) (NCT04649151). Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (originale) 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 (originale) nei bambini sono stati acquisiti da uno studio clinico 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 (originale). La seconda parte è stata 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 (originale) (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 (originale) 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 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 (originale). 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 (originale) (n=4 791) o placebo (n=1 597). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (originale) 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 4).

Tabella 4. 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	Raro	Anafilassi
	Non nota	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¶
	Raro	Eritema multiforme
	Non nota	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#

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
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 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) sono state valutate in uno studio 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 (originale) 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 bivalent Original/Omicron BA.1 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 da 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax (originale) da 50 microgrammi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 aveva un profilo di reattogenicità simile a quello di Spikevax (originale) somministrato come seconda dose di richiamo. Anche la frequenza delle reazioni avverse dopo l'immunizzazione con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 era simile o inferiore rispetto a quella di una prima dose di richiamo di Spikevax (originale) (50 microgrammi) e rispetto alla seconda dose di Spikevax (originale) del ciclo primario (100 microgrammi). Il profilo di sicurezza

di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (periodo mediano di follow-up di 113 giorni) era simile al profilo di sicurezza di Spikevax (Original) (periodo mediano di follow-up di 127 giorni).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 511 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi), mentre 376 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 aveva un profilo di reattogenicità simile a quello di Spikevax (Original) somministrato come seconda dose di richiamo.

Spikevax XBB.1.5 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax XBB.1.5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in soggetti adulti (mRNA-1273-P205, parte J). In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di Spikevax XBB.1.5 (50 microgrammi) e 51 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di un vaccino bivalente sperimentale Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 microgrammi).

Il profilo di reattogenicità di Spikevax XBB.1.5 è risultato simile a quello di Spikevax (originale) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il tempo mediano di follow-up per entrambi i gruppi di vaccini all'analisi preliminare è stato di 20 giorni (intervallo di 20-22 giorni, con *cut-off* dei dati in data 16 maggio 2023).

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 (originale) 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 (originale). 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

Elasomeran e le sue varianti contengono 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 diretti contro la proteina *spike*, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

Immunogenicità negli adulti – dopo una dose di Spikevax XBB.1.5 (0,5 mL, 50 microgrammi) rispetto a una dose del vaccino bivalente sperimentale XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax XBB.1.5 50 microgrammi e di un vaccino bivalente contenente quantità uguali di mRNA delle proteine spike di Omicron XBB.1.5 e Omicron BA.4-5 (25 microgrammi di XBB.1.5/25 microgrammi di BA.4-5) sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in soggetti adulti. In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto Spikevax XBB.1.5 e 51 partecipanti hanno ricevuto XBB.1.5/BA.4-5 bivalente sperimentale (mRNA-1273-P205, parte J). I due gruppi sono stati randomizzati 1:1.

I vaccini sono stati somministrati come quinta dose ad adulti che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario di due dosi di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19, una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19 e una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA bivalente Original/Omicron BA.4-5.

Al giorno 15, Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 hanno indotto una potente risposta neutralizzante contro XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 e D614G. Nel set di immunogenicità per protocollo, comprendente tutti i partecipanti con e senza infezione precedente da SARS-CoV-2 (rispettivamente N=49 e N=50 per i gruppi Spikevax XBB.1.5 e vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5), il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 è stato, rispettivamente, di 16,7 (12,8; 21,7) e 11,6 (8,7; 15,4) contro XBB.1.5 e di 6,3 (4,8; 8,2) e 5,3 (3,9; 7,1) contro BA.4-5.

Per le varianti non contenute nel vaccino, il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 è stato, rispettivamente, di 11,4 (8,5; 15,4) e 9,3 (7,0; 12,3) contro XBB.1.16; 5,8 (4,7; 7,3) e 6,1 (4,6; 7,9) contro BQ.1.1 e 2,8 (2,2; 3,5) e 2,3 (1,9; 2,8) contro D614G.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 511 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammi, mentre 376 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (Original) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 Parte H ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (Original) (100 microgrammi) come ciclo primario e una prima dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi). Nello Studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax (Original) (50 microgrammi) come seconda dose di richiamo, e il gruppo della parte F funge da gruppo di confronto all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità primaria era basata sul set di immunogenicità primaria che comprendeva partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale (prima del richiamo). Nell'analisi primaria, il titolo della media geometrica (GMT) (IC al 95%) prima del richiamo era 87,9 (72,2; 107,1) ed è aumentato a 2 324,6 (1 921,2; 2 812,7) 28 giorni dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il GMR al giorno 29 per la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammi rispetto a Spikevax (Original) 50 microgrammi era di 6,29 (5,27; 7,51) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di non inferiorità (limite inferiore di IC >1).

I GMT (IC al 95%) stimati dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.4/BA.5 adeguati in base al titolo prima del richiamo e al gruppo di età erano 2 747,3 (2 399,2; 3 145,9) e 436,7 (389,1; 490,0) 28 giorni dopo dosi di richiamo rispettivamente con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 e Spikevax (Original) e il GMR (IC al 95%) era di 6,29 (5,27; 7,51) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di superiorità (limite inferiore IC >0,667).

Immunogenicità negli adulti - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (originale) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 parte G ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (originale) (100 microgrammi) come ciclo primario e una dose di richiamo di Spikevax (originale) (50 microgrammi) almeno 3 mesi prima dell'arruolamento. Nello Studio P205 parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax (originale) (50 microgrammi) come seconda dose di richiamo, mentre il gruppo della parte G funge da gruppo di confronto non contemporaneo all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità era basata sul set di immunogenicità primaria che comprende partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale (prima del richiamo). Nell'analisi primaria, il titolo della media geometrica (*geometric mean titre*, GMT) stimato dell'anticorpo neutralizzante di SARS-CoV-2 originario e il corrispondente IC al 95% erano di 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) e 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) 28 giorni dopo le dosi di richiamo rispettivamente di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale). Questi GMT

rappresentano il rapporto tra la risposta di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale) contro il ceppo SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). Il GMR (*geometric mean ratio*) (IC al 97,5%) era di 1,22 (1,08; 1,37) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di non inferiorità (limite inferiore di IC al 97,5% $\geq 0,67$).

I GMT stimati dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al giorno 29 erano 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) e 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) rispettivamente nei gruppi di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale). Il GMR (IC al 97,5%) era di 1,75 (1,49; 2,04) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di superiorità (limite inferiore IC > 1).

Persistenza anticorpale a tre mesi del richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contro COVID-19

I partecipanti dello Studio P205 Parte G sono stati arruolati in modo sequenziale a ricevere 50 microgrammi di Spikevax (Original) (n=376) o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) come seconde dosi di richiamo. Nei partecipanti senza incidenza di SARS-CoV-2 prima del richiamo, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ha determinato titoli di anticorpi neutralizzanti contro Omicron-BA.1 (GMT osservato) che erano significativamente maggiori (964,4 [834,4; 1 114,7]) di quelli di Spikevax (Original) (624,2 [533,1; 730,9]) e simili tra i richiami contro SARS-CoV-2 ancestrale a tre mesi.

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 (originale). 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 (originale).

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 (originale) (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 5.

Tabella 5. 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 (originale)			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 □□□ a □□□	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
□□□	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 (originale) 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 comorbilità 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 (originale) sono state valutate in uno studio 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 stato 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 (originale) 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.

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

Lo studio condotto sugli adolescenti (NCT04649151) è stato uno studio clinico di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (originale) 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 (originale) 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 (originale) (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 (originale) 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 (originale) 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 (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 stata 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 di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (originale) 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 (originale) 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 (originale) (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 (originale) 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 (originale) 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 era 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 stata 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.

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

È stato condotto uno studio clinico 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 sieroriposta (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 6 e 7).

Tabella 6. 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.

^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 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 sierorispota è superiore a -10%, con una stima puntuale >-5%.

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

^d La sierorispota 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 sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

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

Tabella 7. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorispota – 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
		Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorispota % (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 sierorispota 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 sierorispota 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 sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

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

Dati disponibili nei bambini di età compresa tra 12 settimane e 6 mesi

La sicurezza e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in bambini di età compresa tra 12 settimane e 6 mesi nello studio P206. Durante la parte di determinazione della dose dello studio, due livelli di dose (5 mcg e 10 mcg) valutati come regime a due dosi sono stati in genere ben tollerati, ma non hanno indotto una risposta immunitaria rilevante.

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 che avevano ricevuto 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 sierorisposta 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 sierorisposta 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Colesterolo

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosforilcolina (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 JN.1 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.

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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.
- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (vedere paragrafo 6.4).

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.

Flaconcini multidose perforati (Spikevax JN.1 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.

Flaconcino monodose chiuso (Spikevax JN.1 50 microgrammi 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, i flaconcini monodose possono essere conservati in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, al riparo dalla luce, per un massimo di 30 giorni.

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata anche per i flaconcini monodose 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 monodose 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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.
- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto dei flaconcini monodose per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (vedere paragrafo 6.4).

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

I flaconcini monodose possono essere conservati a una temperatura compresa tra 8 °C e 25 °C per un massimo di 24 ore dopo che sono stati tolti dal frigorifero.

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione 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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.
- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore

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 JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose)

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

Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.

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 36 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 JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini monodose)

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.
Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.
Tenere il flaconcino monodose nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

Trasporto dei flaconcini monodose 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 monodose scongelati allo stato liquido per un massimo di 36 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 monodose, 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 JN.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.
Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.
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. La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose)

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).

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

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini monodose)

0,5 mL di dispersione in un flaconcino monodose (vetro di tipo 1 o equivalente) con tappo (in gomma clorobutilica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo (sigillo in alluminio).

Dimensioni della confezione:

1 flaconcino monodose

10 flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene 0,5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

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

Le siringhe preriempite sono confezionate in un vassoio di carta all'interno di una scatola o in 1 blister trasparente contenente 1 siringa preriempita o in 5 blister trasparenti, ciascuno contenente 2 siringhe preriempite.

Dimensioni della confezione:

1 siringa preriempita

10 siringhe preriempite

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini 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.

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax JN.1.

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

In ogni flaconcino multidose 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, in base all'età del soggetto.

Scongela ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 8).

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 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 il periodo di validità
di 9 mesi

2 °C - 8 °C

24
ore

Conservazione dal frigorifero a
temperatura ambiente

8 °C - 25 °C

OPPURE

14
giorni

frigorifero
entro il periodo di validità
di 12 mesi

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 MA il vaccino scongelato

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini monodose)

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

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

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax JN.1.

Scongelare ogni flaconcino monodose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Ciascun flaconcino monodose oppure l'intera scatola contenente 1 o 10 flaconcini possono essere scongelati in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 9).

Tabella 9. Istruzioni per lo scongelamento dei flaconcini monodose e della scatola prima dell'uso

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

Somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Somministrazione

Rotare 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 JN.1 50 microgrammi dispersione 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.

Spikevax JN.1 viene fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,5 mL (50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1) di mRNA e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Scongellare ciascuna siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Le siringhe possono essere scongelate nei blister (ogni blister contiene 1 o 2 siringhe preriempite, a seconda della confezione) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 10).

Tabella 10. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax JN.1 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 (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Blister o scatola contenente 1 o 2 siringhe preriempite	2 – 8	100	15 – 25	40
Scatola contenente 10 siringhe preriempite	2 – 8	160	15 – 25	80

Verificare che il nome del prodotto della siringa preriempita sia Spikevax JN.1.

Istruzioni per la manipolazione di Spikevax JN.1 siringhe preriempite

- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax JN.1 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/1/20/1507/019
EU/1/20/1507/020
EU/1/20/1507/021
EU/1/20/1507/022
EU/1/20/1507/023
EU/1/20/1507/024
EU/1/20/1507/025
EU/1/20/1507/026

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>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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 LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
 Spikevax LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
 Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
 Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Spikevax LP.8.1: composizione qualitativa e quantitativa

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione per dose
Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL (capsula di chiusura rimovibile blu)	5 dosi da 0,5 mL ciascuna o 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche). Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,25 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).

SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA 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 (LP.8.1).

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 LP.8.1 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 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 2. Posologia di Spikevax LP.8.1

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax, somministrare una dose di Spikevax LP.8.1 per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax LP.8.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 3. Posologia di Spikevax LP.8.1 in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1).

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.

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 a una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax non devono ricevere dosi successive di Spikevax LP.8.1.

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 (originale) 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

Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax LP.8.1 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 non ha indicato un aumento di esiti avversi in gravidanza.

Poiché le differenze tra i due prodotti si limitano alla sequenza della proteina spike, e non vi sono differenze clinicamente importanti in termini di reattogenicità, SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne che allattano è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne che hanno allattato al seno dopo la vaccinazione con Spikevax (originale) non hanno indicato alcun rischio di effetti avversi sui neonati/lattanti. SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA 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

SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA 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 (originale) è stata valutata in uno studio clinico 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 (originale) (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 (originale) negli adolescenti sono stati acquisiti da uno studio clinico 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 (originale) (n=2 486) o placebo (n=1 240) (NCT04649151). Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (originale) 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 (originale) nei bambini sono stati acquisiti da uno studio clinico 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 (originale). La seconda parte è stata 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 (originale) (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 (originale) 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 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 (originale). 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 (originale) (n=4 791) o placebo (n=1 597). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (originale) 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 4).

Tabella 4. 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	Raro	Anafilassi
	Non nota	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
	Raro	Eritema multiforme
	Non nota	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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
	Comune	Orticaria in sede di iniezione Eruzione cutanea in sede di iniezione Reazione ritardata in sede di iniezione♣
	Non comune	Prurito in sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso♥
	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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) sono state valutate in uno studio 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 (originale) 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 bivalent Original/Omicron BA.1 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 da 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax (originale) da 50 microgrammi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 aveva un profilo di reattogenicità simile a quello di Spikevax (originale) somministrato come seconda dose di richiamo. Anche la frequenza delle reazioni avverse dopo l'immunizzazione con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 era simile o inferiore rispetto a quella di una prima dose di richiamo di Spikevax (originale) (50 microgrammi) e rispetto alla seconda dose di Spikevax (originale) del ciclo primario (100 microgrammi). Il profilo di sicurezza di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (periodo mediano di follow-up di 113 giorni) era simile al profilo di sicurezza di Spikevax (Original) (periodo mediano di follow-up di 127 giorni).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 511 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi), mentre

376 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 aveva un profilo di reattogenicità simile a quello di Spikevax (Original) somministrato come seconda dose di richiamo.

Spikevax XBB.1.5 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax XBB.1.5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in soggetti adulti (mRNA-1273-P205, parte J). In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di Spikevax XBB.1.5 (50 microgrammi) e 51 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di un vaccino bivalente sperimentale Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 microgrammi).

Il profilo di reattogenicità di Spikevax XBB.1.5 è risultato simile a quello di Spikevax (originale) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il tempo mediano di follow-up per entrambi i gruppi di vaccini all'analisi preliminare è stato di 20 giorni (intervallo di 20-22 giorni, con *cut-off* dei dati in data 16 maggio 2023).

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 (originale) 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 (originale). 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

Elasomeron e le sue varianti contengono 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 diretti contro la proteina *spike*, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

Immunogenicità negli adulti – dopo una dose di Spikevax XBB.1.5 (0,5 mL, 50 microgrammi) rispetto a una dose del vaccino bivalente sperimentale XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax XBB.1.5 50 microgrammi e di un vaccino bivalente contenente quantità uguali di mRNA delle proteine spike di Omicron XBB.1.5 e Omicron BA.4-5 (25 microgrammi di XBB.1.5/25 microgrammi di BA.4-5) sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in soggetti adulti. In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto Spikevax XBB.1.5 e 51 partecipanti hanno ricevuto XBB.1.5/BA.4-5 bivalente sperimentale (mRNA-1273-P205, parte J). I due gruppi sono stati randomizzati 1:1.

I vaccini sono stati somministrati come quinta dose ad adulti che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario di due dosi di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19, una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19 e una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA bivalente Original/Omicron BA.4-5.

Al giorno 15, Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 hanno indotto una potente risposta neutralizzante contro XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 e D614G. Nel set di immunogenicità per protocollo, comprendente tutti i partecipanti con e senza infezione precedente da SARS-CoV-2 (rispettivamente N=49 e N=50 per i gruppi Spikevax XBB.1.5 e vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5), il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 è stato, rispettivamente, di 16,7 (12,8; 21,7) e 11,6 (8,7; 15,4) contro XBB.1.5 e di 6,3 (4,8; 8,2) e 5,3 (3,9; 7,1) contro BA.4-5.

Per le varianti non contenute nel vaccino, il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 è stato, rispettivamente, di 11,4 (8,5; 15,4) e 9,3 (7,0; 12,3) contro XBB.1.16; 5,8 (4,7; 7,3) e 6,1 (4,6; 7,9) contro BQ.1.1 e 2,8 (2,2; 3,5) e 2,3 (1,9; 2,8) contro D614G.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 511 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammi, mentre 376 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (Original) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 Parte H ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (Original) (100 microgrammi) come ciclo primario e una prima dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi). Nello Studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax (Original) (50 microgrammi) come seconda dose di richiamo, e il gruppo della parte F funge da gruppo di confronto all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità primaria era basata sul set di immunogenicità primaria che comprendeva partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale (prima del richiamo). Nell'analisi primaria, il titolo della media geometrica (GMT) (IC al 95%) prima del richiamo era 87,9 (72,2; 107,1) ed è aumentato a 2 324,6 (1 921,2; 2 812,7) 28 giorni dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il GMR al giorno 29 per la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammi rispetto a Spikevax (Original) 50 microgrammi era di 6,29 (5,27; 7,51) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di non inferiorità (limite inferiore di IC >1).

I GMT (IC al 95%) stimati dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.4/BA.5 adeguati in base al titolo prima del richiamo e al gruppo di età erano 2 747,3 (2 399,2; 3 145,9) e 436,7 (389,1; 490,0) 28 giorni dopo dosi di richiamo rispettivamente con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 e Spikevax (Original) e il GMR (IC al 95%) era di 6,29 (5,27; 7,51) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di superiorità (limite inferiore IC >0,667).

Immunogenicità negli adulti - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (originale) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 parte G ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (originale) (100 microgrammi) come ciclo primario e una dose di richiamo di Spikevax (originale) (50 microgrammi) almeno 3 mesi prima dell'arruolamento. Nello Studio P205 parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax (originale) (50 microgrammi) come seconda dose di richiamo, mentre il gruppo della parte G funge da gruppo di confronto non contemporaneo all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità era basata sul set di immunogenicità primaria che comprende partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale (prima del richiamo). Nell'analisi primaria, il titolo della media geometrica (*geometric mean titre*, GMT) stimato dell'anticorpo neutralizzante di SARS-CoV-2 originario e il corrispondente IC al 95% erano di 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) e 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) 28 giorni dopo le dosi di richiamo rispettivamente di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale). Questi GMT rappresentano il rapporto tra la risposta di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale) contro il ceppo SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). Il GMR (*geometric mean ratio*) (IC al 97,5%) era di 1,22 (1,08; 1,37) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di non inferiorità (limite inferiore di IC al 97,5% $\geq 0,67$).

I GMT stimati dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al giorno 29 erano 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) e 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) rispettivamente nei gruppi di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale). Il GMR (IC al 97,5%) era di 1,75 (1,49; 2,04) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di superiorità (limite inferiore IC >1).

Persistenza anticorpale a tre mesi del richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contro COVID-19

I partecipanti dello Studio P205 Parte G sono stati arruolati in modo sequenziale a ricevere 50 microgrammi di Spikevax (Original) (n=376) o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) come seconde dosi di richiamo. Nei partecipanti senza incidenza di SARS-CoV-2 prima del richiamo, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ha determinato titoli di anticorpi neutralizzanti contro Omicron-BA.1 (GMT osservato) che erano significativamente maggiori (964,4 [834,4; 1 114,7]) di quelli di Spikevax (Original) (624,2 [533,1; 730,9]) e simili tra i richiami contro SARS-CoV-2 ancestrale a tre mesi.

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 (originale). 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 (originale).

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 (originale) (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 5.

Tabella 5. 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 (originale)			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 □□□ a □□□	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
□□□	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 (originale) 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 comorbilità 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 (originale) sono state valutate in uno studio 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 stato 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 (originale) 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.

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

Lo studio condotto sugli adolescenti (NCT04649151) è stato uno studio clinico di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (originale) 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 (originale) 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 (originale) (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 (originale) 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 (originale) 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 (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 stata 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 di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (originale) 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 (originale) 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 (originale) (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 (originale) 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 (originale) 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 era 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 stata 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.

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

È stato condotto uno studio clinico 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 sieroriposta (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 6 e 7).

Tabella 6. 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.

^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 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 sierorispota è superiore a -10%, con una stima puntuale >-5%.

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

^d La sierorispota 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 sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

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

Tabella 7. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorispota – 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
		Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorispota % (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 sierorispota 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 sierorispota 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 sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

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

Dati disponibili nei bambini di età compresa tra 12 settimane e 6 mesi

La sicurezza e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in bambini di età compresa tra 12 settimane e 6 mesi nello studio P206. Durante la parte di determinazione della dose dello studio, due livelli di dose (5 mcg e 10 mcg) valutati come regime a due dosi sono stati in genere ben tollerati, ma non hanno indotto una risposta immunitaria rilevante.

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 che avevano ricevuto 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 sierorisposta 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 sierorisposta 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Colesterolo

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosforilcolina (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 LP.8.1 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.

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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.
- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (vedere paragrafo 6.4).

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.

Flaconcini multidose perforati (Spikevax LP.8.1 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 LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione 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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.
- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore

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 LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose)

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

Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.

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 36 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 LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

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

Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.

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. La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose)

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).

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

Spikevax LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

0,25 mL o 0,5 mL di dispersione in siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica rivestita) e capsula di chiusura (gomma bromobutilica, senza ago).

Le siringhe preriempite sono confezionate in un vassoio di carta all'interno di una scatola o in 1 blister trasparente contenente 1 siringa preriempita o in 5 blister trasparenti, ciascuno contenente 2 siringhe preriempite.

Dimensioni della confezione:

1 siringa preriempita

10 siringhe preriempite

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mL o 0,5 mL, a seconda del volume della siringa indicato sull'etichetta.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini 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.

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax LP.8.1.

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

In ogni flaconcino multidose 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, in base all'età del soggetto.

Scongela ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 8).

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 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

30
giorni

24
ore

14
giorni

24
ore

Tempi massimi

frigorifero
entro il periodo di validità
di 9 mesi

2 °C - 8 °C

Conservazione dal frigorifero a
temperatura ambiente

8 °C - 25 °C

OPPURE

frigorifero
entro il periodo di validità
di 12 mesi

2 °C - 8 °C

Conservazione dal frigorifero a
temperatura ambiente

8 °C - 25 °C



Dopo il prelievo della prima dose

19
ore

Tempo massimo

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 MA il vaccino scongelato

Somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Flaconcini multidose

Somministrazione

Rotare 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 LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione 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 0,25 mL o 0,5 mL, a seconda del volume della siringa indicato sull'etichetta. Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare una dose da 0,25 mL.

Spikevax LP.8.1 viene fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,25 mL (25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1) o 0,5 mL (50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1) di mRNA e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Scongela ciascuna siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Le siringhe possono essere scongelate nei blister (ogni blister contiene 1 o 2 siringhe preriempite, a seconda della confezione) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 9).

Tabella 9. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax LP.8.1 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 (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Blister o scatola contenente 1 o 2 siringhe preriempite	2 – 8	100	15 – 25	40
Scatola contenente 10 siringhe preriempite	2 – 8	160	15 – 25	80

Verificare che il nome del prodotto della siringa preriempita sia Spikevax LP.8.1.

Istruzioni per la manipolazione di Spikevax LP.8.1 siringhe preriempite

- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax LP.8.1 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/1/20/1507/031
EU/1/20/1507/032
EU/1/20/1507/033
EU/1/20/1507/034
EU/1/20/1507/035
EU/1/20/1507/036
EU/1/20/1507/037
EU/1/20/1507/038
EU/1/20/1507/039
EU/1/20/1507/040

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>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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 XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
 Spikevax XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
 Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
 Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Spikevax XFG: composizione qualitativa e quantitativa

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione per dose
Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL (capsula di chiusura rimovibile blu)	5 dosi da 0,5 mL ciascuna o 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche). Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).
Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,25 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche).

SARS-CoV-2 XFG mRNA 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 (XFG).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione iniettabile

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spikevax XFG 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 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 2. Posologia di Spikevax XFG

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax, somministrare una dose di Spikevax XFG per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax XFG deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 3. Posologia di Spikevax XFG in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Spikevax nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1).

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.

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 a una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax non devono ricevere dosi successive di Spikevax XFG.

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 (originale) 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

Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax XFG 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 non ha indicato un aumento di esiti avversi in gravidanza.

Poiché le differenze tra i due prodotti si limitano alla sequenza della proteina spike, e non vi sono differenze clinicamente importanti in termini di reattogenicità, SARS-CoV-2 XFG mRNA può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di SARS-CoV-2 XFG mRNA durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne che allattano è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne che hanno allattato al seno dopo la vaccinazione con Spikevax (originale) non hanno indicato alcun rischio di effetti avversi sui neonati/lattanti. SARS-CoV-2 XFG mRNA 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

SARS-CoV-2 XFG mRNA 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 (originale) è stata valutata in uno studio clinico 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 (originale) (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 (originale) negli adolescenti sono stati acquisiti da uno studio clinico 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 (originale) (n=2 486) o placebo (n=1 240) (NCT04649151). Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (originale) 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 (originale) nei bambini sono stati acquisiti da uno studio clinico 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 (originale). La seconda parte è

stata 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 (originale) (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 (originale) 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 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 (originale). 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 (originale) (n=4 791) o placebo (n=1 597). Le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (originale) 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 4).

Tabella 4. 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	Raro	Anafilassi
	Non nota	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
	Raro	Eritema multiforme
	Non nota	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 Reazione ritardata in sede di iniezione♣

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
	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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) sono state valutate in uno studio 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 (originale) 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 bivalent Original/Omicron BA.1 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 da 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax (originale) da 50 microgrammi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 aveva un profilo di reattogenicità simile a quello di Spikevax (originale) somministrato come seconda dose di richiamo. Anche la frequenza delle reazioni avverse dopo l'immunizzazione con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 era simile o inferiore rispetto a quella di una prima dose di richiamo di Spikevax (originale) (50 microgrammi) e rispetto alla seconda dose di Spikevax (originale) del ciclo primario (100 microgrammi). Il profilo di sicurezza di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (periodo mediano di follow-up di 113 giorni) era simile al profilo di sicurezza di Spikevax (Original) (periodo mediano di follow-up di 127 giorni).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 511 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi), mentre 376 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 aveva un profilo di reattogenicità simile a quello di Spikevax (Original) somministrato come seconda dose di richiamo.

Spikevax XBB.1.5 (dose di richiamo)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax XBB.1.5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in soggetti adulti (mRNA-1273-P205, parte J). In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di Spikevax XBB.1.5 (50 microgrammi) e 51 partecipanti hanno ricevuto una dose di richiamo di un vaccino bivalente sperimentale Omicron XBB.1.5/BA.4-5 (50 microgrammi).

Il profilo di reattogenicità di Spikevax XBB.1.5 è risultato simile a quello di Spikevax (originale) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il tempo mediano di follow-up per entrambi i gruppi di vaccini all'analisi preliminare è stato di 20 giorni (intervallo di 20-22 giorni, con *cut-off* dei dati in data 16 maggio 2023).

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 (originale) 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 (originale). 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

Elasomero e le sue varianti contengono 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 diretti contro la proteina *spike*, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Efficacia clinica

Immunogenicità negli adulti – dopo una dose di Spikevax XBB.1.5 (0,5 mL, 50 microgrammi) rispetto a una dose del vaccino bivalente sperimentale XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax XBB.1.5 50 microgrammi e di un vaccino bivalente contenente quantità uguali di mRNA delle proteine spike di Omicron XBB.1.5 e Omicron BA.4-5 (25 microgrammi di XBB.1.5/25 microgrammi di BA.4-5) sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in soggetti adulti. In questo studio, 50 partecipanti hanno ricevuto Spikevax XBB.1.5 e 51 partecipanti hanno ricevuto XBB.1.5/BA.4-5 bivalente sperimentale (mRNA-1273-P205, parte J). I due gruppi sono stati randomizzati 1:1.

I vaccini sono stati somministrati come quinta dose ad adulti che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario di due dosi di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19, una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA anti-COVID-19 e una dose di richiamo di un qualsiasi vaccino a mRNA bivalente Original/Omicron BA.4-5.

Al giorno 15, Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 hanno indotto una potente risposta neutralizzante contro XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 e D614G. Nel set di immunogenicità per protocollo, comprendente tutti i partecipanti con e senza infezione precedente da SARS-CoV-2 (rispettivamente N=49 e N=50 per i gruppi Spikevax XBB.1.5 e vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5), il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 è stato, rispettivamente, di 16,7 (12,8; 21,7) e 11,6 (8,7; 15,4) contro XBB.1.5 e di 6,3 (4,8; 8,2) e 5,3 (3,9; 7,1) contro BA.4-5.

Per le varianti non contenute nel vaccino, il GMFR al giorno 15 (IC 95%) per Spikevax XBB.1.5 e il vaccino bivalente XBB.1.5/BA.4-5 è stato, rispettivamente, di 11,4 (8,5; 15,4) e 9,3 (7,0; 12,3) contro XBB.1.16; 5,8 (4,7; 7,3) e 6,1 (4,6; 7,9) contro BQ.1.1 e 2,8 (2,2; 3,5) e 2,3 (1,9; 2,8) contro D614G.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 511 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammi, mentre 376 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (Original) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 Parte H ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (Original) (100 microgrammi) come ciclo primario e una prima dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi). Nello Studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax (Original) (50 microgrammi) come seconda dose di richiamo, e il gruppo della parte F funge da gruppo di confronto all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità primaria era basata sul set di immunogenicità primaria che comprendeva partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale (prima del richiamo). Nell'analisi primaria, il titolo della media geometrica (GMT) (IC al 95%) prima del richiamo era 87,9 (72,2; 107,1) ed è aumentato a 2 324,6 (1 921,2; 2 812,7) 28 giorni dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il GMR al giorno 29 per la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammi rispetto a Spikevax (Original) 50 microgrammi era di 6,29 (5,27; 7,51) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di non inferiorità (limite inferiore di IC >1).

I GMT (IC al 95%) stimati dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.4/BA.5 adeguati in base al titolo prima del richiamo e al gruppo di età erano 2 747,3 (2 399,2; 3 145,9) e 436,7 (389,1; 490,0) 28 giorni dopo dosi di richiamo rispettivamente con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 e Spikevax (Original) e il GMR (IC al 95%) era di 6,29 (5,27; 7,51) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di superiorità (limite inferiore IC >0,667).

Immunogenicità negli adulti - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi)

La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in uno studio di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio, 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (originale) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 parte G ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (originale) (100 microgrammi) come ciclo primario e una dose di richiamo di Spikevax (originale) (50 microgrammi) almeno 3 mesi prima dell'arruolamento. Nello Studio P205 parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax (originale) (50 microgrammi) come seconda dose di richiamo, mentre il gruppo della parte G funge da gruppo di confronto non contemporaneo all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

In questo studio, l'analisi di immunogenicità era basata sul set di immunogenicità primaria che comprende partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale (prima del richiamo). Nell'analisi primaria, il titolo della media geometrica (*geometric mean titre*, GMT) stimato dell'anticorpo neutralizzante di SARS-CoV-2 originario e il corrispondente IC al 95% erano di 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) e 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) 28 giorni dopo le dosi di richiamo rispettivamente di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale). Questi GMT rappresentano il rapporto tra la risposta di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale) contro il ceppo SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). Il GMR (*geometric mean ratio*) (IC al 97,5%) era di 1,22 (1,08; 1,37) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di non inferiorità (limite inferiore di IC al 97,5% $\geq 0,67$).

I GMT stimati dell'anticorpo neutralizzante contro Omicron BA.1 al giorno 29 erano 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) e 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) rispettivamente nei gruppi di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e Spikevax (originale). Il GMR (IC al 97,5%) era di 1,75 (1,49; 2,04) e soddisfaceva il criterio pre-specificato di superiorità (limite inferiore IC >1).

Persistenza anticorpale a tre mesi del richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contro COVID-19

I partecipanti dello Studio P205 Parte G sono stati arruolati in modo sequenziale a ricevere 50 microgrammi di Spikevax (Original) (n=376) o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) come seconde dosi di richiamo. Nei partecipanti senza incidenza di SARS-CoV-2 prima del richiamo, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ha determinato titoli di anticorpi neutralizzanti contro Omicron-BA.1 (GMT osservato) che erano significativamente maggiori (964,4 [834,4; 1 114,7]) di quelli di Spikevax (Original) (624,2 [533,1; 730,9]) e simili tra i richiami contro SARS-CoV-2 ancestrale a tre mesi.

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 (originale). 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 (originale).

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 (originale) (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 5.

Tabella 5. 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 (originale)			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 □□□ a □□□	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)

□□□	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 (originale) 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 (originale) sono state valutate in uno studio 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 stato 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 (originale) 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.

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

Lo studio condotto sugli adolescenti (NCT04649151) è stato uno studio clinico di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (originale) 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 (originale) 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 (originale) (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 (originale) 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 (originale) 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 (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 stata 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 di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (originale) 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 (originale) 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 (originale) (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 (originale) 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 (originale) 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 sieroriposta 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 sieroriposta 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 sieroriposta >-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 era 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 stata dedotta se le risposte immunitarie dopo la dose di richiamo (concentrazione media geometrica [GMC] di anticorpo neutralizzante [nAb] e tasso di sieroriposta [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.

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

È stato condotto uno studio clinico 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 6 e 7).

Tabella 6. 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)	Sì
		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.

- ^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 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 sierorispota è superiore a -10%, con una stima puntuale >-5%.
- ^c Le medie geometriche finali delle concentrazioni anticorpali (GMC) in AU/mL sono state determinate utilizzando il saggio di microneutralizzazione di SARS-CoV-2.
- ^d La sierorispota 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 sierorispota viene calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.
- ^e La differenza nell'IC al 95% del tasso di sierorispota viene calcolata utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Tabella 7. Riassunto del rapporto della concentrazione media geometrica e tasso di sierorispota – 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
		Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Sierorispota % (IC al 95%) ^d	Differenza nel tasso di sierorispota % (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 sierorispota 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 sierorispota 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.

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

Dati disponibili nei bambini di età compresa tra 12 settimane e 6 mesi

La sicurezza e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono state valutate in bambini di età compresa tra 12 settimane e 6 mesi nello studio P206. Durante la parte di determinazione della dose dello studio, due livelli di dose (5 mcg e 10 mcg) valutati come regime a due dosi sono stati in genere ben tollerati, ma non hanno indotto una risposta immunitaria rilevante.

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 che avevano ricevuto 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 sierorisposta 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 sierorisposta 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale) 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 (originale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Colesterolo

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (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 XFG 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.

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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.
- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (vedere paragrafo 6.4).

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.

Flaconcini multidose perforati (Spikevax XFG 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 XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione 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.

- Quando si trasferisce il vaccino ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

- Se si riceve il vaccino ad una temperatura tra 2 °C e 8 °C, il vaccino va conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza sull'imballaggio esterno deve riportare la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2 °C e 8 °C.

La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore

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 XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose)

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

Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.

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 36 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 XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

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

Una volta scongelato, conservare in frigorifero (temperatura tra 2 °C e 8 °C) e non ricongelare.

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. La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose)

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).

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

Spikevax XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

0,25 mL o 0,5 mL di dispersione in siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica rivestita) e capsula di chiusura (gomma bromobutilica, senza ago).

Le siringhe preriempite sono confezionate in un vassoio di carta all'interno di una scatola o in 1 blister trasparente contenente 1 siringa preriempita o in 5 blister trasparenti, ciascuno contenente 2 siringhe preriempite.

Dimensioni della confezione:

1 siringa preriempita

10 siringhe preriempite

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mL o 0,5 mL, a seconda del volume della siringa indicato sull'etichetta.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini 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.

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

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

In ogni flaconcino multidose 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, in base all'età del soggetto.

Scongela ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 8).

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 il periodo di validità
di 9 mesi
2°C - 8°C

24
ore

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

OPPURE

14
giorni

Frigorifero
entro il periodo di validità
di 12 mesi
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

Somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Somministrazione

Rotare 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 XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione 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 0,25 mL o 0,5 mL, a seconda del volume della siringa indicato sull'etichetta. Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare una dose da 0,25 mL.

Spikevax XFG viene fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,25 mL (25 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG) o 0,5 mL (50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG) di mRNA e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Scongellare ciascuna siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Le siringhe possono essere scongelate nei blister (ogni blister contiene 1 o 2 siringhe preriempite, a seconda della confezione) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 9).

Tabella 9. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax XFG 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 (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Blister o scatola contenente 1 o 2 siringhe preriempite	2 – 8	100	15 – 25	40
Scatola contenente 10 siringhe preriempite	2 – 8	160	15 – 25	80

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

Istruzioni per la manipolazione di Spikevax XFG siringhe preriempite

- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax XFG 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 n° 31
28037 Madrid
Spagna

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

EU/1/20/1507/041
EU/1/20/1507/042
EU/1/20/1507/043
EU/1/20/1507/044
EU/1/20/1507/045
EU/1/20/1507/046
EU/1/20/1507/047
EU/1/20/1507/048
EU/1/20/1507/049
EU/1/20/1507/050

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)

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

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

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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (FLACONCINO MULTIDOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID 19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino multidose contiene 2,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA. Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la prima apertura e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/019 (vetro)

EU/1/20/1507/020 (polimero olefinico ciclico)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO MULTIDOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID 19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose
2,5 mL

6. ALTRO



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com
Data/ora di smaltimento:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (FLAONCINO MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino monodose contiene 0,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di **SARS-CoV-2 JN.1 mRNA**.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

1 flaconcino monodose

10 flaconcini monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/021

EU/1/20/1507/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax JN.1 50 mcg dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino monodose
0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (SIRINGA PRERIEMPITA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metossipolietylenglicole 2000 (PEG2000-DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/023 (confezione blister da 1)

EU/1/20/1507/024 (confezione blister da 10)

EU/1/20/1507/025 (vassoio interno di carta da 1)

EU/1/20/1507/026 (vassoio interno di carta da 10)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax JN.1 50 mcg dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (FLAONCINO MULTIDOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID 19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino multidose contiene 2,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA. Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la prima apertura e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/031 (vetro)

EU/1/20/1507/032 (polimero olefinico ciclico)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO MULTIDOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID 19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose
2,5 mL

6. ALTRO



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com
Data/ora di smaltimento:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (SIRINGA PRERIEMPITA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/033 (confezione blister da 1)

EU/1/20/1507/034 (confezione blister da 10)

EU/1/20/1507/035 (vassoio interno di carta da 1)

EU/1/20/1507/036 (vassoio interno di carta da 10)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax LP.8.1 50 mcg dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (SIRINGA PRERIEMPITA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mL. Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di **SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA**.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietylenglicole 2000 (PEG2000-DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/037 (confezione blister da 1)

EU/1/20/1507/038 (confezione blister da 10)

EU/1/20/1507/039 (vassoio interno di carta da 1)

EU/1/20/1507/040 (vassoio interno di carta da 10)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax LP.8.1 25 mcg dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,25 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (FLACONCINO MULTIDOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID 19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino multidose contiene 2,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di **SARS-CoV-2 XFG mRNA**. Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di **SARS-CoV-2 XFG mRNA**.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la prima apertura e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/041 (vetro)

EU/1/20/1507/042 (polimero olefinico ciclico)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO MULTIDOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID 19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose
2,5 mL

6. ALTRO



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com
Data/ora di smaltimento:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (SIRINGA PRERIEMPITA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL. Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/043 (confezione blister da 1)

EU/1/20/1507/044 (confezione blister da 10)

EU/1/20/1507/045 (vassoio interno di carta da 1)

EU/1/20/1507/046 (vassoio interno di carta da 10)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax XFG 50 mcg dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (SIRINGA PRERIEMPITA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mL. Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di **SARS-CoV-2 XFG mRNA**.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: SM-102, 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.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione iniettabile
1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso



Scansionare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.modernacovid19global.com.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (tra -50 °C e -15 °C)

Scad. (tra 2 e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità e per ulteriori informazioni sulla conservazione.

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spagna

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

EU/1/20/1507/047 (confezione blister da 1)

EU/1/20/1507/048 (confezione blister da 10)

EU/1/20/1507/049 (vassoio interno di carta da 1)

EU/1/20/1507/050 (vassoio interno di carta da 10)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spikevax XFG 25 mcg dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,25 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spikevax JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax JN.1
3. Come viene somministrato Spikevax JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spikevax JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spikevax JN.1 e a cosa serve

Spikevax JN.1 è un vaccino usato per prevenire il COVID-19, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2. Viene somministrato ad adulti e bambini di età pari o superiore a 6 mesi. Il principio attivo di Spikevax JN.1 è l'mRNA che codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2. L'mRNA è inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102.

Poiché Spikevax JN.1 non contiene il virus, non può provocare il COVID-19.

Come funziona il vaccino

Spikevax JN.1 stimola le naturali difese dell'organismo (il sistema immunitario). Il vaccino induce l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro il virus che causa il COVID-19. Spikevax JN.1 utilizza una sostanza chiamata acido ribonucleico messaggero (mRNA) per trasportare una serie di istruzioni che le cellule del corpo possono utilizzare per creare la proteina spike presente anche sul virus. Le cellule producono quindi anticorpi contro la proteina spike per contribuire a combattere il virus. Questo aiuta a proteggersi dal COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax JN.1

Il vaccino non deve essere somministrato se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax JN.1 se:

- ha già avuto in passato una reazione **allergica** grave, potenzialmente letale, dopo qualsiasi altra iniezione di un vaccino o dopo la somministrazione di Spikevax
- ha un sistema immunitario molto debole o compromesso
- ha avuto in precedenza uno svenimento a seguito di un'iniezione con un ago
- soffre di un disturbo della coagulazione
- ha febbre alta o un'infezione grave; tuttavia può ricevere la vaccinazione se ha una leggera febbre o una leggera infezione delle vie respiratorie come ad esempio un raffreddore
- ha una malattia grave
- soffre di ansia associata alle iniezioni

Dopo la vaccinazione con Spikevax esiste un maggiore rischio di miocardite (infiammazione del cuore) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4).

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

La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto una terapia intensiva e si sono osservati casi fatali.

Dopo la vaccinazione preste particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o se ha dei dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax JN.1.

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS)

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare a seguito della vaccinazione con Spikevax (originale). Tale affezione provoca perdita di liquido da piccoli vasi sanguigni (capillari) con conseguente rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, aumento improvviso del peso e sensazione di svenimento, bassa pressione sanguigna. Se in precedenza ha manifestato episodi di CLS, si rivolga al medico prima della somministrazione di Spikevax JN.1.

Durata della protezione

Come con qualsiasi vaccino, l'ulteriore dose di Spikevax JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che la ricevono, né è nota la durata del periodo di copertura.

Bambini

Spikevax JN.1 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Spikevax JN.1

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Spikevax JN.1 può influenzare la modalità di azione di altri medicinali e altri medicinali possono influenzare la modalità di azione di Spikevax JN.1.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia di Spikevax JN.1 potrebbe essere inferiore nelle persone immunocompromesse. In tal caso, dovrà continuare a prendere le precauzioni fisiche per contribuire a prevenire COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino. Spikevax può essere usato durante la gravidanza. Un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con Spikevax non ha mostrato effetti negativi sulla gravidanza o sul neonato.

Spikevax può essere somministrato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eviti di guidare o di utilizzare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Aspetti che eventuali effetti del vaccino siano scomparsi prima di guidare o utilizzare macchinari.

Spikevax JN.1 contiene sodio

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

3. Come viene somministrato Spikevax JN.1

Tabella 1. Posologia di Spikevax JN.1

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima. Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax, somministrare una dose di Spikevax JN.1 per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare il flaconcino monodose o la siringa preriempita per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 2. Posologia di Spikevax JN.1 in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni,	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
precedentemente non vaccinati		almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare il flaconcino monodose o la siringa preriempita per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo (iniezione intramuscolare) nella parte superiore del braccio.

Dopo ogni iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per almeno **15 minuti** per monitorare eventuali segni di reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di una reazione allergica:

- sensazione di svenimento o stordimento;
- alterazioni del battito cardiaco;
- respiro affannoso;
- respiro sibilante;
- gonfiore della lingua, del viso o della gola;
- orticaria o eruzione cutanea;
- nausea o vomito;
- dolore allo stomaco.

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono includere:

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- gonfiore/dolorabilità sotto le ascelle
- appetito ridotto (osservato nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- irritabilità/pianto (osservati nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- mal di testa

- sonnolenza (osservata nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- nausea
- vomito
- dolore ai muscoli, alle articolazioni e rigidità
- dolore o gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione
- arrossamento in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi può verificarsi all'incirca da 9 a 11 giorni dopo l'iniezione)
- sensazione di estrema stanchezza
- brividi
- febbre

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- eruzione cutanea
- eruzione cutanea o orticaria in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi possono verificarsi all'incirca da 9 a 11 giorni dopo l'iniezione)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- prurito in corrispondenza del sito di iniezione
- capogiro
- dolore allo stomaco
- pomfi sulla pelle accompagnati da prurito (orticaria) (che possono comparire subito dopo l'iniezione e fino a un massimo di due settimane circa dopo l'iniezione)

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- reazioni allergiche gravi con difficoltà respiratorie (anafilassi)
- paralisi temporanea di un lato del viso (paralisi di Bell)
- gonfiore del viso (può manifestarsi gonfiore del viso nei soggetti che si sono precedentemente sottoposti a iniezioni cosmetiche facciali)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- diminuzione del senso del tatto o della sensibilità
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)

Molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- infiammazione del cuore (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Frequenza non nota

- reazione del sistema immunitario di aumentata sensibilità o intolleranza (ipersensibilità)
- gonfiore esteso dell'arto vaccinato
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)
- irritazione cutanea indotta da stimoli esterni quali strofinio, prurito o pressione sulla pelle (orticaria meccanica)
- irritazione cutanea pruriginosa, in rilievo, di durata superiore alle sei settimane (orticaria cronica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare Spikevax JN.1

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono descritte nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spikevax JN.1

Tabella 3. Composizione per tipo di contenitore

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione
Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL	5 dosi da 0,5 mL ciascuna o un massimo di 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102). Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).
Spikevax JN.1 50 mcg dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose da 0,5 mL	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).
Spikevax JN.1 50 mcg dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).

SARS-CoV-2 JN.1 mRNA è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) del SARS-CoV-2 (JN.1).

Gli altri componenti sono 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-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000-DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Spikevax JN.1 e contenuto della confezione

Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

Spikevax JN.1 è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose di vetro con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

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

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile

Spikevax JN.1 è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino monodose di vetro con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

Dimensioni della confezione:

1 flaconcino monodose

10 flaconcini monodose

Ogni flaconcino contiene 0,5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

Spikevax JN.1 è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico) con tappo a stantuffo e capsula di chiusura (senza ago).

La siringa preriempita è confezionata in un vassoio di carta all'interno di una scatola o in 1 blister trasparente contenente 1 siringa preriempita o in 5 blister trasparenti, contenenti ciascuno 2 siringhe preriempite.

Dimensioni della confezione:

1 siringa preriempita

10 siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spagna

Produttori

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703, San Sebastián de los Reyes

Madrid

Spagna

Moderna Biotech Spain S.L.
C/ Julián Camarillo nº 31
28037 Madrid
Spagna

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.
Calle Julián Camarillo nº35
28037 Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: 0800 81 460

Lietuva
Tel: 88 003 1114

България
Тел: 0800 115 4477

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: 800 85 499

Česká republika
Tel: 800 050 719

Magyarország
Tel: 06 809 87488

Danmark
Tlf.: 80 81 06 53

Malta
Tel: 8006 5066

Deutschland
Tel: 0800 100 9632

Nederland
Tel: 0800 409 0001

Eesti
Tel: 800 0044 702

Norge
Tlf: 800 31 401

Ελλάδα
Τηλ: 008004 4149571

Österreich
Tel: 0800 909636

España
Tel: 900 031 015

Polska
Tel: 800 702 406

France
Tél: 0805 54 30 16

Portugal
Tel: 800 210 256

Hrvatska
Tel: 08009614

România
Tel: 0800 400 625

Ireland
Tel: 1800 800 354

Slovenija
Tel: 080 083082

Ísland
Sími: 800 4382

Slovenská republika
Tel: 0800 191 647

Italia
Tel: 800 928 007

Suomi/Finland
Puh/Tel: 0800 774198

Κύπρος
Τηλ: 80091080

Sverige
Tel: 020 10 92 13

Latvija
Tel: 80 005 898

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Eseguire la scansione con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in altre lingue.



Oppure visitare il sito <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

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

Spikevax JN.1 deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

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

Non agitare né diluire.

Il vaccino deve essere controllato visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.

Spikevax JN.1 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.

Vaccino congelato

I flaconcini sono conservati in congelatore ad una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Spikevax JN.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose con capsula di chiusura rimovibile blu)

Da ogni flaconcino multidose possono essere prelevate cinque (5) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di dieci (10) dosi (da 0,25 mL ciascuna).

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

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax JN.1.

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 4).

Tabella 4. 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

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Istruzioni dopo lo scongelamento

Flaconcino non perforato

Tempi massimi

30
giorni

Frigorifero
entro il periodo di validità
di 9 mesi
2°C - 8°C

24
ore

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

OPPURE

14
giorni

Frigorifero
entro il periodo di validità
di 12 mesi
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 JN.1 50 microgrammi dispersione per preparazione iniettabile (flaconcino monodose)

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

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

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax JN.1.

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni flaconcino monodose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito. Ciascun flaconcino

monodose oppure l'intera scatola contenente 1 o 10 flaconcini possono essere scongelati in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 5).

Tabella 5. Istruzioni per lo scongelamento dei flaconcini monodose e delle scatole prima dell'uso

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

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Spikevax JN.1 50 microgrammi dispersione 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.

Spikevax JN.1 viene fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,5 mL (50 microgrammi di SARS-CoV-2 JN.1 mRNA) e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione a luce ambiente ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni seguenti. Le siringhe possono essere scongelate nei blister (ogni blister contiene 1 o 2 siringhe preriempite, a seconda della confezione) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 6)

Tabella 6. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax JN.1 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 (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Blister o scatola contenente 1 o 2 siringhe preriempite	2 – 8	100	15 – 25	40
Scatola contenente 10 siringhe preriempite	2 – 8	160	15 – 25	80

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore.

Verificare che il nome del prodotto della siringa preriempita sia Spikevax JN.1.

Istruzioni per la manipolazione delle siringhe preriempite

- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax JN.1 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.
- Dopo lo scongelamento, non ricongelare.

Smaltimento

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

Dosaggio e programma

Tabella 7. Posologia di Spikevax JN.1

Età	Dose	Altre raccomandazioni
-----	------	-----------------------

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima. Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di Spikevax, somministrare una dose di Spikevax JN.1 per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax JN.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare il flaconcino monodose o la siringa preriempita per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 8. Posologia di Spikevax JN.1 in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare il flaconcino monodose o la siringa preriempita per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili una supervisione medica e trattamenti medici adeguati in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione di Spikevax JN.1.

I soggetti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione da un operatore sanitario per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

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.

Spikevax JN.1 non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Flaconcini multidose

Somministrazione

Rotare 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.



Siringhe preriempite

Usare un ago sterile della misura adatta per l'iniezione intramuscolare (da 21 gauge o più sottile). 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. Gettare la siringa dopo l'uso. Esclusivamente monouso.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile Spikevax LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita Vaccino a mRNA anti-COVID-19

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spikevax LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax LP.8.1
3. Come viene somministrato Spikevax LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spikevax LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spikevax LP.8.1 e a cosa serve

Spikevax LP.8.1 è un vaccino usato per prevenire il COVID-19, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2. Viene somministrato ad adulti e bambini di età pari o superiore a 6 mesi. Il principio attivo di Spikevax LP.8.1 è l'mRNA che codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2. L'mRNA è inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102.

Poiché Spikevax LP.8.1 non contiene il virus, non può provocare il COVID-19.

Come funziona il vaccino

Spikevax LP.8.1 stimola le naturali difese dell'organismo (il sistema immunitario). Il vaccino induce l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro il virus che causa il COVID-19. Spikevax LP.8.1 utilizza una sostanza chiamata acido ribonucleico messaggero (mRNA) per trasportare una serie di istruzioni che le cellule del corpo possono utilizzare per creare la proteina spike presente anche sul virus. Le cellule producono quindi anticorpi contro la proteina spike per contribuire a combattere il virus. Questo aiuta a proteggersi dal COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax LP.8.1

Il vaccino non deve essere somministrato se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax LP.8.1 se:

- ha già avuto in passato una reazione **allergica** grave, potenzialmente letale, dopo qualsiasi altra iniezione di un vaccino o dopo la somministrazione di Spikevax
- ha un sistema immunitario molto debole o compromesso
- ha avuto in precedenza uno svenimento a seguito di un'iniezione con un ago
- soffre di un disturbo della coagulazione
- ha febbre alta o un'infezione grave; tuttavia può ricevere la vaccinazione se ha una leggera febbre o una leggera infezione delle vie respiratorie come ad esempio un raffreddore
- ha una malattia grave
- soffre di ansia associata alle iniezioni

Dopo la vaccinazione con Spikevax esiste un maggiore rischio di miocardite (infiammazione del cuore) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4).

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

La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto una terapia intensiva e si sono osservati casi fatali.

Dopo la vaccinazione preste particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o se ha dei dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax LP.8.1.

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS)

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare a seguito della vaccinazione con Spikevax (originale). Tale affezione provoca perdita di liquido da piccoli vasi sanguigni (capillari) con conseguente rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, aumento improvviso del peso e sensazione di svenimento, bassa pressione sanguigna. Se in precedenza ha manifestato episodi di CLS, si rivolga al medico prima della somministrazione di Spikevax LP.8.1.

Durata della protezione

Come con qualsiasi vaccino, l'ulteriore dose di Spikevax LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che la ricevono, né è nota la durata del periodo di copertura.

Bambini

Spikevax LP.8.1 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Spikevax LP.8.1

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Spikevax LP.8.1 può influenzare la modalità di azione di altri medicinali e altri medicinali possono influenzare la modalità di azione di Spikevax LP.8.1.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia di Spikevax LP.8.1 potrebbe essere inferiore nelle persone immunocompromesse. In tal caso, dovrà continuare a prendere le precauzioni fisiche per contribuire a prevenire COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino. Spikevax può essere usato durante la gravidanza. Un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con Spikevax non ha mostrato effetti negativi sulla gravidanza o sul neonato.

Spikevax può essere somministrato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eviti di guidare o di utilizzare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Aspetti che eventuali effetti del vaccino siano scomparsi prima di guidare o utilizzare macchinari.

Spikevax LP.8.1 contiene sodio

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

3. Come viene somministrato Spikevax LP.8.1

Tabella 1. Posologia di Spikevax LP.8.1

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima. Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax, somministrare una dose di Spikevax LP.8.1 per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax LP.8.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 2. Posologia di Spikevax LP.8.1 in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti

Età	Dose	Altre raccomandazioni
compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	intramuscolare*	severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo (iniezione intramuscolare) nella parte superiore del braccio.

Dopo ogni iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per almeno **15 minuti** per monitorare eventuali segni di reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di una reazione allergica:

- sensazione di svenimento o stordimento;
- alterazioni del battito cardiaco;
- respiro affannoso;
- respiro sibilante;
- gonfiore della lingua, del viso o della gola;
- orticaria o eruzione cutanea;
- nausea o vomito;
- dolore allo stomaco.

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono includere:

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- gonfiore/dolorabilità sotto le ascelle
- appetito ridotto (osservato nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- irritabilità/pianto (osservati nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- mal di testa
- sonnolenza (osservata nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- nausea
- vomito
- dolore ai muscoli, alle articolazioni e rigidità
- dolore o gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione

- arrossamento in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi può verificarsi all'incirca da 9 a 11 giorni dopo l'iniezione)
- sensazione di estrema stanchezza
- brividi
- febbre

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- eruzione cutanea
- eruzione cutanea o orticaria in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi possono verificarsi all'incirca da 9 a 11 giorni dopo l'iniezione)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- prurito in corrispondenza del sito di iniezione
- capogiro
- dolore allo stomaco
- pomfi sulla pelle accompagnati da prurito (orticaria) (che possono comparire subito dopo l'iniezione e fino a un massimo di due settimane circa dopo l'iniezione)

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- reazioni allergiche gravi con difficoltà respiratorie (anafilassi)
- paralisi temporanea di un lato del viso (paralisi di Bell)
- gonfiore del viso (può manifestarsi gonfiore del viso nei soggetti che si sono precedentemente sottoposti a iniezioni cosmetiche facciali)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- diminuzione del senso del tatto o della sensibilità
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)

Molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- infiammazione del cuore (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Frequenza non nota

- reazione del sistema immunitario di aumentata sensibilità o intolleranza (ipersensibilità)
- gonfiore esteso dell'arto vaccinato
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)
- irritazione cutanea indotta da stimoli esterni quali strofinio, prurito o pressione sulla pelle (orticaria meccanica)
- irritazione cutanea pruriginosa, in rilievo, di durata superiore alle sei settimane (orticaria cronica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare Spikevax LP.8.1

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono descritte nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spikevax LP.8.1

Tabella 3. Composizione per tipo di contenitore

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione
Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL	5 dosi da 0,5 mL ciascuna o un massimo di 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102). Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).
Spikevax LP.8.1 50 mcg dispersione iniettabile in siringa preriempta	Siringa preriempta	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).
Spikevax LP.8.1 25 mcg dispersione iniettabile in siringa preriempta	Siringa preriempta	1 dose da 0,25 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).

SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) del SARS-CoV-2 (LP.8.1).

Gli altri componenti sono SM-102 (eptadecano-9-il 8-((2-idrossietil)[6-osso-6-(undecilossi)esil]ammino}ottanoato), colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metossipoliethylenglicole-2000 (PEG2000-DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Spikevax LP.8.1 e contenuto della confezione

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

Spikevax LP.8.1 è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose di vetro con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

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

Spikevax LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

Spikevax LP.8.1 è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico) con tappo a stantuffo e capsula di chiusura (senza ago).

La siringa preriempita è confezionata in un vassoio di carta all'interno di una scatola o in 1 blister trasparente contenente 1 siringa preriempita o in 5 blister trasparenti, contenenti ciascuno 2 siringhe preriempite.

Dimensioni della confezione:

1 siringa preriempita

10 siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

Produttori

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703, San Sebastián de los Reyes

Madrid

Spagna

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: 0800 81 460

Lietuva

Tel: 88 003 1114

България
Тел: 0800 115 4477

Česká republika
Tel: 800 050 719

Danmark
Tlf.: 80 81 06 53

Deutschland
Tel: 0800 100 9632

Eesti
Tel: 800 0044 702

Ελλάδα
Τηλ: 008004 4149571

España
Tel: 900 031 015

France
Tél: 0805 54 30 16

Hrvatska
Tel: 08009614

Ireland
Tel: 1800 800 354

Ísland
Sími: 800 4382

Italia
Tel: 800 928 007

Κύπρος
Τηλ: 80091080

Latvija
Tel: 80 005 898

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: 800 85 499

Magyarország
Tel: 06 809 87488

Malta
Tel: 8006 5066

Nederland
Tel: 0800 409 0001

Norge
Tlf: 800 31 401

Österreich
Tel: 0800 909636

Polska
Tel: 800 702 406

Portugal
Tel: 800 210 256

România
Tel: 0800 400 625

Slovenija
Tel: 080 083082

Slovenská republika
Tel: 0800 191 647

Suomi/Finland
Puh/Tel: 0800 774198

Sverige
Tel: 020 10 92 13

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Eseguire la scansione con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in altre lingue.



Oppure visitare il sito <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

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

Spikevax LP.8.1 deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

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

Non agitare né diluire.

Il vaccino deve essere controllato visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.

Spikevax LP.8.1 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.

Vaccino congelato

I flaconcini sono conservati in congelatore ad una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose con capsula di chiusura rimovibile blu)

Da ogni flaconcino multidose possono essere prelevate cinque (5) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di dieci (10) dosi (da 0,25 mL ciascuna).

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

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax LP.8.1.

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 4).

Tabella 4. 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

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Istruzioni dopo lo scongelamento

Flaconcino non perforato

Tempi massimi

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

OPPURE

- 14 giorni** Frigorifero entro il periodo di validità di 12 mesi
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 LP.8.1 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax LP.8.1 25 microgrammi dispersione 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 0,25 mL o 0,5 mL, a seconda del volume della siringa indicato sull'etichetta. Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare una dose da 0,25 mL.

Spikevax LP.8.1 viene fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,25 mL (25 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA) o 0,5 mL (50 microgrammi di SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA) e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione a luce ambiente ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni seguenti. Le siringhe possono essere scongelate nei blister (ogni blister contiene 1 o 2 siringhe preriempite, a seconda della confezione) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 5)

Tabella 5. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax LP.8.1 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 (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Blister o scatola contenente 1 o 2 siringhe preriempite	2 – 8	100	15 – 25	40
Scatola contenente 10 siringhe preriempite	2 – 8	160	15 – 25	80

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore.

Verificare che il nome del prodotto della siringa preriempita sia Spikevax LP.8.1.

Istruzioni per la manipolazione delle siringhe preriempite

- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax LP.8.1 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.
- Dopo lo scongelamento, non ricongelare.

Smaltimento

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

Dosaggio e programma

Tabella 6. Posologia di Spikevax LP.8.1

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima. Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di Spikevax, somministrare una dose di Spikevax LP.8.1 per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax LP.8.1 deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 7. Posologia di Spikevax LP.8.1 in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili una supervisione medica e trattamenti medici adeguati in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione di Spikevax LP.8.1.

I soggetti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione da un operatore sanitario per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

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.

Spikevax LP.8.1 non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Flaconcini multidose

Somministrazione

Rotare 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.



Siringhe preriempite

Usare un ago sterile della misura adatta per l'iniezione intramuscolare (da 21 gauge o più sottile). 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. Gettare la siringa dopo l'uso. Esclusivamente monouso.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile Spikevax XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita Vaccino a mRNA anti-COVID-19

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Spikevax XFG e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax XFG
3. Come viene somministrato Spikevax XFG
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spikevax XFG
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spikevax XFG e a cosa serve

Spikevax XFG è un vaccino usato per prevenire il COVID-19, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2. Viene somministrato ad adulti e bambini di età pari o superiore a 6 mesi. Il principio attivo di Spikevax XFG è l'mRNA che codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2. L'mRNA è inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102.

Poiché Spikevax XFG non contiene il virus, non può provocare il COVID-19.

Come funziona il vaccino

Spikevax XFG stimola le naturali difese dell'organismo (il sistema immunitario). Il vaccino induce l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro il virus che causa il COVID-19. Spikevax XFG utilizza una sostanza chiamata acido ribonucleico messaggero (mRNA) per trasportare una serie di istruzioni che le cellule del corpo possono utilizzare per creare la proteina spike presente anche sul virus. Le cellule producono quindi anticorpi contro la proteina spike per contribuire a combattere il virus. Questo aiuta a proteggersi dal COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Spikevax XFG

Il vaccino non deve essere somministrato se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax XFG se:

- ha già avuto in passato una reazione **allergica** grave, potenzialmente letale, dopo qualsiasi altra iniezione di un vaccino o dopo la somministrazione di Spikevax
- ha un sistema immunitario molto debole o compromesso
- ha avuto in precedenza uno svenimento a seguito di un'iniezione con un ago
- soffre di un disturbo della coagulazione
- ha febbre alta o un'infezione grave; tuttavia può ricevere la vaccinazione se ha una leggera febbre o una leggera infezione delle vie respiratorie come ad esempio un raffreddore
- ha una malattia grave
- soffre di ansia associata alle iniezioni

Dopo la vaccinazione con Spikevax esiste un maggiore rischio di miocardite (infiammazione del cuore) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4).

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

La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto una terapia intensiva e si sono osservati casi fatali.

Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o se ha dei dubbi) si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Spikevax XFG.

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS)

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare a seguito della vaccinazione con Spikevax (originale). Tale affezione provoca perdita di liquido da piccoli vasi sanguigni (capillari) con conseguente rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, aumento improvviso del peso e sensazione di svenimento, bassa pressione sanguigna. Se in precedenza ha manifestato episodi di CLS, si rivolga al medico prima della somministrazione di Spikevax XFG.

Durata della protezione

Come con qualsiasi vaccino, l'ulteriore dose di Spikevax XFG potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che la ricevono, né è nota la durata del periodo di copertura.

Bambini

Spikevax XFG non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Spikevax XFG

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Spikevax XFG può influenzare la modalità di azione di altri medicinali e altri medicinali possono influenzare la modalità di azione di Spikevax XFG.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia di Spikevax XFG potrebbe essere inferiore nelle persone immunocompromesse. In tal caso, dovrà continuare a prendere le precauzioni fisiche per contribuire a prevenire COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino. Spikevax può essere usato durante la gravidanza. Un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con Spikevax non ha mostrato effetti negativi sulla gravidanza o sul neonato.

Spikevax può essere somministrato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Eviti di guidare o di utilizzare macchinari se non si sente bene dopo la vaccinazione. Aspetti che eventuali effetti del vaccino siano scomparsi prima di guidare o utilizzare macchinari.

Spikevax XFG contiene sodio

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

3. Come viene somministrato Spikevax XFG

Tabella 1. Posologia di Spikevax XFG

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima. Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di un qualsiasi vaccino Spikevax, somministrare una dose di Spikevax XFG per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax XFG deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 2. Posologia di Spikevax XFG in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti

Età	Dose	Altre raccomandazioni
compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	intramuscolare*	severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Il medico, il farmacista o l'infermiere inietterà il vaccino in un muscolo (iniezione intramuscolare) nella parte superiore del braccio.

Dopo ogni iniezione del vaccino il medico, il farmacista o l'infermiere la terrà sotto osservazione per almeno **15 minuti** per monitorare eventuali segni di reazione allergica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga **urgentemente** a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di una reazione allergica:

- sensazione di svenimento o stordimento;
- alterazioni del battito cardiaco;
- respiro affannoso;
- respiro sibilante;
- gonfiore della lingua, del viso o della gola;
- orticaria o eruzione cutanea;
- nausea o vomito;
- dolore allo stomaco.

Si rivolga al medico o all'infermiere se dovesse manifestarsi qualsiasi altro effetto indesiderato. Questi possono includere:

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- gonfiore/dolorabilità sotto le ascelle
- appetito ridotto (osservato nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- irritabilità/pianto (osservati nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- mal di testa
- sonnolenza (osservata nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni)
- nausea
- vomito
- dolore ai muscoli, alle articolazioni e rigidità
- dolore o gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione

- arrossamento in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi può verificarsi all'incirca da 9 a 11 giorni dopo l'iniezione)
- sensazione di estrema stanchezza
- brividi
- febbre

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- eruzione cutanea
- eruzione cutanea o orticaria in corrispondenza del sito di iniezione (in alcuni casi possono verificarsi all'incirca da 9 a 11 giorni dopo l'iniezione)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- prurito in corrispondenza del sito di iniezione
- capogiro
- dolore allo stomaco
- pomfi sulla pelle accompagnati da prurito (orticaria) (che possono comparire subito dopo l'iniezione e fino a un massimo di due settimane circa dopo l'iniezione)

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- reazioni allergiche gravi con difficoltà respiratorie (anafilassi)
- paralisi temporanea di un lato del viso (paralisi di Bell)
- gonfiore del viso (può manifestarsi gonfiore del viso nei soggetti che si sono precedentemente sottoposti a iniezioni cosmetiche facciali)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- diminuzione del senso del tatto o della sensibilità
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)

Molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- infiammazione del cuore (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Frequenza non nota

- reazione del sistema immunitario di aumentata sensibilità o intolleranza (ipersensibilità)
- gonfiore esteso dell'arto vaccinato
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)
- irritazione cutanea indotta da stimoli esterni quali strofinio, prurito o pressione sulla pelle (orticaria meccanica)
- irritazione cutanea pruriginosa, in rilievo, di durata superiore alle sei settimane (orticaria cronica)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare Spikevax XFG

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono descritte nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spikevax XFG

Tabella 3. Composizione per tipo di contenitore

Dosaggio	Contenitore	Dose(i)	Composizione
Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL	5 dosi da 0,5 mL ciascuna o un massimo di 10 dosi da 0,25 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102). Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).
Spikevax XFG 50 mcg dispersione iniettabile in siringa preriemita	Siringa preriemita	1 dose da 0,5 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,5 mL) contiene 50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).
Spikevax XFG 25 mcg dispersione iniettabile in siringa preriemita	Siringa preriemita	1 dose da 0,25 mL Esclusivamente monouso	Una dose (0,25 mL) contiene 25 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (modificato a livello dei nucleosidi) (inserito in nanoparticelle lipidiche SM-102).

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

Gli altri componenti sono SM-102 (eptadecano-9-il 8-((2-idrossietil)[6-osso-6-(undecilossi)esil]ammino}ottanoato), colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerolo-3-metossipoliethylenglicole-2000 (PEG2000-DMG), trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Spikevax XFG e contenuto della confezione

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile

Spikevax XFG è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose di vetro con tappo di gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

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

Spikevax XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita

Spikevax XFG è una dispersione di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico) con tappo a stantuffo e capsula di chiusura (senza ago).

La siringa preriempita è confezionata in un vassoio di carta all'interno di una scatola o in 1 blister trasparente contenente 1 siringa preriempita o in 5 blister trasparenti, contenenti ciascuno 2 siringhe preriempite.

Dimensioni della confezione:

1 siringa preriempita

10 siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo n° 31

28037 Madrid

Spagna

Produttori

Rovi Pharma Industrial Services, S.A.

Paseo de Europa, 50

28703, San Sebastián de los Reyes

Madrid

Spagna

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: 0800 81 460

Lietuva

Tel: 88 003 1114

България
Тел: 0800 115 4477

Česká republika
Tel: 800 050 719

Danmark
Tlf.: 80 81 06 53

Deutschland
Tel: 0800 100 9632

Eesti
Tel: 800 0044 702

Ελλάδα
Τηλ: 008004 4149571

España
Tel: 900 031 015

France
Tél: 0805 54 30 16

Hrvatska
Tel: 08009614

Ireland
Tel: 1800 800 354

Ísland
Sími: 800 4382

Italia
Tel: 800 928 007

Κύπρος
Τηλ: 80091080

Latvija
Tel: 80 005 898

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: 800 85 499

Magyarország
Tel: 06 809 87488

Malta
Tel: 8006 5066

Nederland
Tel: 0800 409 0001

Norge
Tlf: 800 31 401

Österreich
Tel: 0800 909636

Polska
Tel: 800 702 406

Portugal
Tel: 800 210 256

România
Tel: 0800 400 625

Slovenija
Tel: 080 083082

Slovenská republika
Tel: 0800 191 647

Suomi/Finland
Puh/Tel: 0800 774198

Sverige
Tel: 020 10 92 13

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Eseguire la scansione con un dispositivo mobile per ottenere il foglio informativo in altre lingue.



Oppure visitare il sito <https://www.ModernaCovid19Global.com>

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

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

Spikevax XFG deve essere somministrato da un operatore sanitario addestrato.

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

Non agitare né diluire.

Il vaccino deve essere controllato visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.

Spikevax XFG 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.

Vaccino congelato

I flaconcini sono conservati in congelatore ad una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.

Spikevax XFG 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini multidose con capsula di chiusura rimovibile blu)

Da ogni flaconcino multidose possono essere prelevate cinque (5) dosi (da 0,5 mL ciascuna) o un massimo di dieci (10) dosi (da 0,25 mL ciascuna).

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

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

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni flaconcino multidose prima dell'uso seguendo le istruzioni riportate di seguito (Tabella 4).

Tabella 4. 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

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

Durante questo periodo è consentito il trasporto per un massimo di 36 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Istruzioni dopo lo scongelamento

Flaconcino non perforato

Tempi massimi

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

OPPURE

- 14 giorni** Frigorifero entro il periodo di validità di 12 mesi
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 XFG 50 microgrammi dispersione iniettabile in siringa preriempita e Spikevax XFG 25 microgrammi dispersione 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 0,25 mL o 0,5 mL, a seconda del volume della siringa indicato sull'etichetta. Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare una dose da 0,25 mL.

Spikevax XFG viene fornito in una siringa preriempita monodose (senza ago) contenente 0,25 mL (25 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA) o 0,5 mL (50 microgrammi di SARS-CoV-2 XFG mRNA) e deve essere scongelato prima della somministrazione.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione a luce ambiente ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Vaccino scongelato

Il vaccino viene trasportato e consegnato congelato o scongelato. Se è congelato, scongelare ogni siringa preriempita prima dell'uso seguendo le istruzioni seguenti. Le siringhe possono essere scongelate nei blister (ogni blister contiene 1 o 2 siringhe preriempite, a seconda della confezione) o nella scatola stessa, in frigorifero o a temperatura ambiente (Tabella 5)

Tabella 5. Istruzioni per lo scongelamento delle siringhe preriempite Spikevax XFG 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 (a temperatura ambiente) (°C)	Durata dello scongelamento (minuti)
Blister o scatola contenente 1 o 2 siringhe preriempite	2 – 8	100	15 – 25	40
Scatola contenente 10 siringhe preriempite	2 – 8	160	15 – 25	80

Se si riceve il vaccino a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, il vaccino va conservato a temperatura tra 2°C e 8°C. Sull'imballaggio esterno va riportata la nuova data di smaltimento a temperatura tra 2°C e 8°C.

La durata del trasporto delle siringhe preriempite è dipendente dal tempo di trasporto convalidato nell'idoneo contenitore.

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

Istruzioni per la manipolazione delle siringhe preriempite

- Non agitare.
- La siringa preriempita deve essere controllata visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione.
- Spikevax XFG 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.
- Dopo lo scongelamento, non ricongelare.

Smaltimento

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

Dosaggio e programma

Tabella 6. Posologia di Spikevax XFG

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati e senza anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Due dosi da 0,25 mL ciascuna, somministrate per via intramuscolare*	Somministrare la seconda dose 28 giorni dopo la prima. Se un bambino ha ricevuto una dose precedente di Spikevax, somministrare una dose di Spikevax XFG per completare la serie di due dosi.
Bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati o con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Spikevax XFG deve essere somministrato almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.
Bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	
Soggetti di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	Un'ulteriore dose può essere somministrata almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Tabella 7. Posologia di Spikevax XFG in soggetti immunocompromessi

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente non vaccinati	Due dosi da 0,25 mL, somministrate per via intramuscolare*	Una terza dose può essere somministrata nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 28 giorni dopo la seconda.
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, precedentemente vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	Ulteriori dosi adatte all'età possono essere somministrate nei soggetti severamente immunocompromessi almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19 a discrezione del professionista sanitario, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del soggetto
Bambini immunocompromessi di età compresa tra 5 e 11 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,25 mL, somministrata per via intramuscolare*	

Età	Dose	Altre raccomandazioni
Soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati	Una dose da 0,5 mL, somministrata per via intramuscolare	

* Non utilizzare la siringa preriempita da 0,5 mL per somministrare un volume parziale di 0,25 mL.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili una supervisione medica e trattamenti medici adeguati in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione di Spikevax XFG.

I soggetti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione da un operatore sanitario per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

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.

Spikevax XFG non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Non iniettare questo vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Flaconcini multidose

Somministrazione

Rotare 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.



Siringhe preriempite

Usare un ago sterile della misura adatta per l'iniezione intramuscolare (da 21 gauge o più sottile). 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. Gettare la siringa dopo l'uso. Esclusivamente monouso.