

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Spikevax JN.1 kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed). Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik (blauwe flip-offdop)	1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA- vaccin tegen COVID-19 (nucleoside- gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).

SARS-CoV-2 JN.1 mRNA is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (JN.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spikevax JN.1 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 maanden en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 2. Dosering van Spikevax JN.1

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe (zie rubriek 4.4 en 5.1). Als een kind één eerdere dosis van een Spikevax-vaccin heeft gekregen, dient één dosis Spikevax JN.1 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax JN.1 dient ten minste 3 maanden na de meest recente

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie		dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Tabel 3. Dosering van Spikevax JN.1 voor immuungecompromitteerde personen

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltapier van de bovenarm heeft de voorkeur.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van Spikevax JN.1 mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis van een Spikevax-vaccin.

Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax (origineel). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax JN.1 mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Spikevax (met inbegrip van de variantformuleringen) mag gelijktijdig worden toegediend met influenzavaccins (standaard en hoge dosis) en met subunit-vaccin voor herpes zoster (gordelroos).

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van SARS-CoV-2 JN.1 mRNA tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale

ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat de producten alleen verschillen wat betreft de spike-eiwitsequentie, en ze geen klinisch belangrijke verschillen in reactogeniciteit vertonen, kan SARS-CoV-2 JN.1 mRNA tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van SARS-CoV-2 JN.1 mRNA tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met Spikevax (origineel) wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. SARS-CoV-2 JN.1 mRNA kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SARS-CoV-2 JN.1 mRNA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De veiligheid van Spikevax (origineel) werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectiepijn (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij adolescenten werden verzameld in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De

demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectiepijn (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserytheem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarbij 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een boosterdosering Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosering in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij kinderen werden verzameld in een tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 was een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisebepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosering (0,25 ml) van Spikevax (origineel) hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosering (0,25 ml) van Spikevax (origineel) (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectiepijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserytheem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een boosterdosering, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een boosterdosering Spikevax kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosering in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosering Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosering Spikevax (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosering: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectiepijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserytheem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosering, waren: injectiepijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserytheem (17,9%), zwelling van injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosis, waren: injectieplaatspijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserytheem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in enkele placebogecontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen $\geq$ 18 jaar;
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar;
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar;
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar;
- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 4).

Tabel 4: Bijwerkingen van Spikevax uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeervaa	Lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeervaa	Verminderde eetlust†
Psychische stoornissen	Zeervaa	Prikkelbaarheid/huilen†
Zenuwstelselaandoeningen	Zeervaa	Hoofdpijn Slaperigheid†
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie
Hartaandoeningen	Zeervelden	Myocarditis Pericarditis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeervaa	Nausea/braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn§
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash
	Soms	Urticaria¶
	Niet bekend	Erythema multiforme Mechanische urticaria Chronische urticaria

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Zware menstruele bloeding#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserytheem
	Vaak	Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♠
	Soms	Injectieplaatspruritus
	Zelden	Aangezichtszwelling♥
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

*Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

†Waargenomen bij pediatrie patiënten (6 maanden tot en met 5 jaar).

‡Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax (origineel) en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax (origineel)-groep en 0% in de placebogroep.

¶Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

#De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♠De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax (origineel) hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

Volwassenen (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax (origineel) in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosis werd toegediend. De frequentie van bijwerkingen na immunisatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 was ook vergelijkbaar of lager ten opzichte van die van de eerste boosterdosis Spikevax (origineel) (50 microgram) en ten opzichte van de tweede dosis van Spikevax (origineel) in de primaire reeks (100 microgram). Het veiligheidsprofiel van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (mediane follow-up-periode 113 dagen) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Spikevax (origineel) (mediane follow-up-periode 127 dagen).

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosis werd toegediend.

Spikevax XBB.1.5 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax XBB.1.5 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij volwassenen (mRNA-1273-P205, deel J). In dit onderzoek kregen 50 deelnemers een boosterdosis Spikevax XBB.1.5 (50 microgram) en kregen 51 deelnemers een boosterdosis van een experimenteel bivalent omicron XBB.1.5/BA.4-5 vaccin (50 microgram).

Het reactogeniciteitsprofiel van Spikevax XBB.1.5 was vergelijkbaar met dat van Spikevax (origineel) en Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. De mediane follow-up-periode voor beide vaccingroepen bij deze tussentijdse analyse was 20 dagen (bereik van 20 tot 22 dagen met een sluitingsdatum voor de gegevens van 16 mei 2023).

Spikevax (origineel) bij ontvangers van solide-orgaantransplantaties

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-orgaantransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die ten tijde van uitvoering van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdosis (een vierde dosis voor mRNA-vaccins en een derde dosis voor niet-mRNA-vaccins).

De reactogeniciteit was consistent met het bekende profiel van Spikevax (origineel). Er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax (origineel) is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Spikevax (origineel) geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede

dosis 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkinsmechanisme

Elasomeraan en zijn variantstammen bevatten in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen tegen het spike-eiwit te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Klinische werkzaamheid

Immunogeniciteit bij volwassenen - na een dosis Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 microgram) versus een experimentele dosis bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax XBB.1.5 50 microgram en van een bivalent vaccin dat gelijke hoeveelheden mRNA van omicron XBB.1.5 en omicron BA.4-5 spike-eiwitten (25 microgram XBB.1.5/25 microgram BA.4-5) bevat, werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 50 deelnemers Spikevax XBB.1.5 en kregen 51 deelnemers het experimentele bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273-P205, deel J). De twee groepen waren 1:1 gerandomiseerd.

De vaccins werden als een vijfde dosis toegediend aan volwassenen die eerder een primaire reeks met twee doses van een mRNA COVID-19-vaccin ontvingen, een boosterdosis van een mRNA COVID-19-vaccin en een boosterdosis van een mRNA bivalent origineel/omicron BA.4-5-vaccin.

Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 resulteerden in krachtige neutraliserende reacties op dag 15 tegen XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 en D614G. In de per-protocolset voor immunogeniciteit, waarin alle deelnemers zijn opgenomen met en zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie (n=49 en n=50 voor groepen met respectievelijk Spikevax XBB.1.5 en bivalent

XBB.1.5/BA.4-5), was de GMFR (95%-BI) op dag 15 voor Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 respectievelijk 16,7 (12,8; 21,7) en 11,6 (8,7; 15,4) tegen XBB.1.5 en 6,3 (4,8; 8,2) en 5,3 (3,9; 7,1) tegen BA.4-5.

Voor varianten die niet in de vaccins aanwezig waren, lag de GMFR (95%-BI) op dag 15 voor Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 op 11,4 (8,5; 15,4) en 9,3 (7,0; 12,3) tegen XBB.1.16, 5,8 (4,7; 7,3) en 6,1 (4,6; 7,9) tegen BQ.1.1 en 2,8 (2,2; 3,5) en 2,3 (1,9; 2,8) tegen D614G.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosering Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel H beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wanneer het als tweede boosterdosering wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks ontvingen en een eerste boosterdosering van Spikevax (origineel) (50 microgram). In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax origineel (50 microgram) als tweede boosterdosering en de deel F-groep fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die wordt vergeleken met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5-groep. In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de geobserveerde geometrische gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) (95%-BI) pre-booster 87,9 (72,2; 107,1) en deze steeg tot 2.324,6 (1.921,2; 2.812,7) 28 dagen na de boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. Op dag 29 was de GMR voor de boosterdosering Spikevax origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram versus de boosterdosering Spikevax (origineel) van 50 microgram 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI >1) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen (95%-BI) tegen omicron BA.4/BA.5, gecorrigeerd voor pre-booster titer en leeftijdsgroep, waren 2.747,3 (2.399,2; 3.145,9) en 436,7 (389,1; 490,0) 28 dagen na een boosterdosering met respectievelijk Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 en Spikevax (origineel), en de GMR (95%-BI) was 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het BI $\geq 0,667$) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij volwassenen – na een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosering Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosering Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel G beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wanneer het als tweede boosterdosering wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks en ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving een boosterdosering Spikevax origineel (50 microgram) hebben ontvangen. In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax (origineel) (50 microgram) als tweede boosterdosering. De groep in deel G fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1-groep wordt vergeleken.

In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een

infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de originele geschatte geometrisch gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) van neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 en de bijbehorende 95%-BI 28 dagen na de boosterdoses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel) respectievelijk 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) en 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Deze GMT's geven de verhouding weer tussen de respons van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 versus Spikevax (origineel) op de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G) en de GMR (97,5%-BI) was 1,22 (1,08; 1,37). Aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het 97,5%-BI $\geq 0,67$) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen tegen omicron, BA.1 op dag 29 waren respectievelijk 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) en 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) in de groepen met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1- en Spikevax (origineel)-booster en de GMR (97,5%-BI) was 1,75 (1,49; 2,04). Aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI > 1) werd voldaan.

Persistentie van antilichamen na Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 boostervaccin tegen COVID-19 na drie maanden

Deelnemers aan onderzoek P205 deel G kregen vervolgens 50 microgram Spikevax (origineel) (n=376) of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (n=437) als tweede boosterdosering toegediend. Bij deelnemers zonder incidentie van SARS-CoV-2 voorafgaand aan de booster, resulteerde Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 in titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron-BA.1 (waargenomen GMT) die significant hoger waren (964,4 [834,4; 1.114,7]) dan die bij Spikevax (origineel) (624,2 [533,1; 730,9]) en die vergelijkbaar waren met de boosters tegen de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 na drie maanden.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromiteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van Spikevax (origineel). Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasma-producten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax (origineel).

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (origineel) (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2^e dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevallen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 5 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

Tabel 5: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19[#] ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2^e dosis – PPS

Leeftijdsgroep (jaar)	Spikevax (origineel)			Placebo			% werkzaamheid van vaccin (95%-BI)*
	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	
Algemeen (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 tot <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 tot <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NG; 100)

[#] COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen starten vanaf 14 dagen na de 2^e dosis.

* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

** BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO2) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax (origineel) voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspunt-schattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Immunogeniciteit bij volwassenen – na boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin (origineel) in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (geometric mean fold rise, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de boosterdosis. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de boosterdosis.

Immunogeniciteit van een boosterdosering na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax (origineel) werden onderzocht in een door onderzoekers opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax (origineel) bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór toediening en op dag 15 en dag 29 na de boosterdosering. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk

COV-BOOST was een door onderzoekers opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde boosterdosering tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax (origineel) verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De boosterdosering die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de boosterdosering.

Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar

Het onderzoek onder adolescenten was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (origineel) (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde

verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na boosterdosis met Spikevax (origineel)

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosis vast te stellen bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van een boosterdosis Spikevax 50 microgram werd bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een boosterdosis ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden ≥ 18 tot ≤ 25 jaar) die eerder een primaire vaccinatiereeks van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosis.

De GMR van de GMC van de boosterdosis bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667 (1/1,5); doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterdosis dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op boosterdosis dag 29 was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op boosterdosis dag 29 was de GMC ongeveer met een factor 18 toegenomen, in vergelijking met de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de booster bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Het onderzoek onder kinderen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.016 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (origineel) (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die

Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na boosterdosis met Spikevax (origineel)

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterdosis van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosis vast te stellen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van een boosterdosis van Spikevax 25 microgram werd bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooien van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooien van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een boosterdosis ontvingen en een random subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax ontvingen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosis.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op boosterdosis dag 29 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en de vergelijking met die in jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) werd onderzocht. Op dag 29 was de GMR voor de boosterdosis in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57, 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 % (95%-BI: -3,5; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de boosterdosis van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de boosterdosis is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Een fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de predominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de 'COVID-19 P301 casusdefinitie' (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881; 1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor $GMR \geq 0,67$; doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage $> -10\%$).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor $GMR \geq 0,67$; doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage $> -10\%$).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 6 en 7).

Tabel 6. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit

		6 maanden t/m 23 maanden n=230	18 jaar t/m 25 jaar n=291	6 maanden t/m 23 maanden / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) ^a	Voldaan aan niet-inferioriteits-doelstelling (J/N) ^b
SARS-CoV-2 neutralisatie-assay ^c	28 dagen na dosis 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)	J
		Serorespons % (95%-BI) ^d	Serorespons % (95%-BI) ^d	Vershil in seroresponspercentage % (95%-BI) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

^a De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

^b Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8, en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

^c De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

^d Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

Tabel 7. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit

		2 jaar t/m 5 jaar n=264	18 jaar t/m 25 jaar n=291	2 jaar t/m 5 jaar / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) ^a	Voldaan aan niet-inferioriteits-doelstelling (J/N) ^b

SARS-CoV-2 Neutralisatie- assay ^c	28 dage n na dosis 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)	J
		Serorespons % (95%-BI)^d	Serorespons % (95%-BI)^d	Verskil in serorespon- spercent- age % (95%-BI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

^a De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

^b Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

^c De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

^d Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

Beschikbare gegevens bij kinderen van 12 weken tot 6 maanden oud

De veiligheid en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 werden beoordeeld in onderzoek P206 bij kinderen van 12 weken tot 6 maanden oud. Tijdens het dosisbepalende gedeelte van het onderzoek werden twee dosisniveaus (5 mcg en 10 mcg), beoordeeld als een behandelingsregime met twee doses, in het algemeen goed verdragen, maar ze leidden niet tot een substantiële immuunrespons.

Immunogeniciteit bij ontvangers van solide-orgaantransplantaties

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-orgaantransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die gedurende het uitvoeren van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdos.

De immunogeniciteit in het onderzoek werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen pseudovirus die expressie gaven aan de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G), 1 maand na dosis 2, dosis 3, de boosterdos en maximaal 12 maanden na de laatste dosis in deel A en maximaal 6 maanden na de boosterdos in deel B.

Drie doses Spikevax (origineel) induceerden verbeterde neutraliserende-antilichaamtiteren vergeleken met die vóór dosis 1 en na dosis 2. Van de SOT-deelnemers die drie doses hadden gekregen, behaalde een hoger percentage een serologische respons vergeleken met deelnemers die twee doses hadden gekregen. De spiegels van de neutraliserende antilichamen die werden waargenomen bij deelnemers met een SOT van de lever die drie doses hadden gekregen, waren vergelijkbaar met de responsen na dosis 2 die werden waargenomen bij de immunocompetente, volwassen deelnemers die bij baseline negatief waren voor SARS-CoV-2. De neutraliserende-antilichaamresponsen bleven numeriek lager na dosis 3 bij deelnemers met een SOT van de nier(en) vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever. De neutralisatiespiegels die één maand na dosis 3 werden waargenomen, hielden gedurende zes maanden aan met antilichaamspiegels die 26-voudig hoger bleven en een serologisch responspercentage van 67% vergeleken met baseline.

Een vierde (booster-)dosis Spikevax (origineel) verbeterde de neutraliserende-antilichaamrespons bij SOT-deelnemers vergeleken met na dosis 3, ongeacht de eerder ontvangen vaccins [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 of een mRNA-bevattende combinatie]; deelnemers met een SOT van de nier(en) hadden echter numeriek lagere neutraliserende-antilichaamresponsen vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever.

Ouderen

Spikevax (origineel) werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax (origineel) was consistent tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax (origineel) in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax (origineel) intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax (origineel)-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino} octanoaat)
Cholesterol
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Azijnzuur
Natriumacetaattrihydraat
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen.

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

- Bij verplaatsing van het vaccin voor bewaring bij 2 °C tot 8 °C moet op de buitenverpakking de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C aangegeven staan.

Binnen deze periode mag tot 36 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Aangepikte injectieflacons met meerdere doses (Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruiksperiode van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

Ongeopende flacon voor eenmalig gebruik (Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de flacons voor eenmalig gebruik in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen.

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende injectieflacons voor eenmalig gebruik als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de flacon voor eenmalig gebruik eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

- Bij verplaatsing van het vaccin voor bewaring bij 2 °C tot 8 °C moet op de buitenverpakking de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C aangegeven staan.

Binnen deze periode mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik tot 36 uur worden vervoerd bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Flacons voor eenmalig gebruik kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de voorgevulde spuiten in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

- Bij verplaatsing van het vaccin voor bewaring bij 2 °C tot 8 °C moet op de buitenverpakking de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.

- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C aangegeven staan.

De duur van het vervoer van voorgevulde spuiten wordt beperkt door de duur waarvoor de verzendcontainer is gekwalificeerd.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Na ontdooiing bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C) en niet opnieuw invriezen.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses, na eerste opening, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons in vloeibare toestand tot 36 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Na ontdooiing bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C) en niet opnieuw invriezen.

De injectieflacon voor eenmalig gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide flacons voor eenmalig gebruik in vloeibare toestand tot 36 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons voor eenmalig gebruik niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Na ontdooiing bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C) en niet opnieuw invriezen.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuiten niet opnieuw worden ingevroren en

moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt. De duur van het vervoer van voorgevulde spuit en wordt beperkt door de duur waarvoor de verzendcontainer is gekwalificeerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

2,5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinepolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

0,5 ml dispersie in een flacon voor eenmalig gebruik (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootten:

1 flacon voor eenmalig gebruik

10 flacons voor eenmalig gebruik

Elke flacon bevat 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinecopolymeer) met plunjerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in een papieren binnenbakje in een doosje of in 1 doorzichtige blisterverpakking met 1 voorgevulde spuit of 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

10 voorgevulde spuiten

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax JN.1 is.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Elke injectieflacon met meerdere doses is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml kunnen worden opgetrokken, afhankelijk van de leeftijd.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 8).

Tabel 8. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

Instructies na ontdooien

Onaangeprikte injectieflacon

Maximumtijden

30
dagen

Koelkast
binnen 9 maanden
houdbaarheid
2 ° tot 8 °C

24
uur

Koele (of gekoelde)
opslag
8 ° tot 25 °C

OF

14
dagen

Koelkast
binnen 12 maanden
houdbaarheid
2 ° tot 8 °C

24
uur

Koele (of gekoelde)
opslag
8 ° tot 25 °C

Na onttrekking van de eerste dosis

Maximale tijd

19
uur

Koelkast of
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.
De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.
 Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.
 Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie (injectieflacons voor eenmalig gebruik)

Eenmaal ontdooit is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax JN.1 is.

Ontdooi vóór elk gebruik elke flacon voor eenmalig gebruik volgens onderstaande instructies. Elke flacon voor eenmalig gebruik of doos met 1 of 10 flacons mag in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooit (tabel 9).

Tabel 9. Ontdooi-instructies voor flacons voor eenmalig gebruik en doosjes, voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooitijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Flacon voor eenmalig gebruik	2 °C – 8 °C	45 minuten	15 °C – 25 °C	15 minuten
Doosje	2 °C – 8 °C	1 uur 45 minuten	15 °C – 25 °C	45 minuten

Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiet van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

Injectieflacons met meerdere doses

Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax JN.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Ontdooi vóór elk gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte) of in het doosje zelf (tabel 10).

Tabel 10. Ontdooi-instructies voor Spikevax JN.1 voorgevulde spuit en doosjes, voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Blisterverpakking of doosje met 1 of 2 voorgevulde spuiten	2 – 8	100	15 – 25	40
Doosje met 10 voorgevulde spuiten	2 – 8	160	15 – 25	80

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax JN.1 is.

Hanteringsinstructies voor de Spikevax JN.1 voorgevulde spuiten

- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax JN.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de bescherm dop rechtop, verwijder de bescherm dop door de dop tegen de klok in te draaien tot de bescherm dop loskomt. Verwijder de bescherm dop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de bescherm dop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

COVID-19-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabel 1. Spikevax LP.8.1 kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses (blauwe flip-offdop)	5 doses van 0,5 ml of 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed). Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in lipidenanodeeltjes ingebed).
Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,25 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling per dosis
			lipidenanodeeltjes ingebed).

SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (LP.8.1) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte dispersie (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spikevax LP.8.1 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 6 maanden en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 2. Dosering van Spikevax LP.8.1

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe (zie rubriek 4.4 en 5.1). Als een kind één eerdere dosis van een Spikevax-vaccin heeft gekregen, dient één dosis Spikevax LP.8.1 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax LP.8.1 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

* Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Tabel 3. Dosering van Spikevax LP.8.1 voor immuungecompromitteerde personen

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

* Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiet van de bovenarm heeft de voorkeur.

Dit vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal toedienen.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het ontdooien, hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Anafylaxie is gemeld bij personen die Spikevax hebben gekregen. Geschikte medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Volgende doses van Spikevax LP.8.1 mogen niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis van een Spikevax-vaccin.

Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Spikevax.

Deze aandoeningen kunnen binnen slechts enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens duiden erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen waargenomen met een fatale afloop.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) borstkaspijn, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of die een acute infectie hebben. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft de vaccinatie niet te worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die anticoagulantia ontvangen, of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis

(zoals hemofilie), omdat deze personen een bloeding of blauwe plek kunnen krijgen na een intramusculaire toediening.

Opvlammingen van het capillaireleksyndroom

Enkele gevallen van opvlammingen van het capillaireleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Spikevax (origineel). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van de tekenen en symptomen van CLS om de aandoening onmiddellijk te kunnen herkennen en behandelen. Bij personen met een medische voorgeschiedenis van CLS moet vaccinatie worden gepland in samenwerking met geschikte medische deskundigen.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt, is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals bij alle vaccins biedt vaccinatie met Spikevax LP.8.1 mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Spikevax (met inbegrip van de variantformuleringen) mag gelijktijdig worden toegediend met influenzavaccins (standaard en hoge dosis) en met subunit-vaccin voor herpes zoster (gordelroos).

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Omdat de producten alleen verschillen wat betreft de spike-eiwitsequentie, en ze geen klinisch belangrijke verschillen in reactogeniciteit vertonen, kan SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met Spikevax (origineel) wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige effecten die worden genoemd in rubriek 4.8, kunnen echter het vermogen om te rijden of machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen

De veiligheid van Spikevax (origineel) werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op de datum van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 52 jaar (bereik: 18-95); 22.831 (75,2%) deelnemers waren 18 tot 64 jaar oud en 7.520 (24,8%) deelnemers waren 65 jaar of ouder.

De meest gemelde bijwerkingen waren injectiepijns (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), nausea/braken (23%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (19,8%), koorts (15,5%), zwelling van injectieplaats (14,7%) en roodheid (10%). Bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in intensiteit en verdwenen binnen enkele dagen na de vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteit ging gepaard met een hogere leeftijd.

Over het algemeen is er een hogere incidentie van sommige bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van zwelling/gevoeligheid in de oksel, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie, koude rillingen, nausea/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot < 65 jaar dan bij volwassenen > 65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij adolescenten werden verzameld in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek, bestaande uit meerdere delen, in de Verenigde Staten. Aan het eerste deel van het onderzoek namen 3.726 adolescenten deel in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar die ten minste één dosis van Spikevax (origineel) (n=2.486) of placebo (n=1.240) hadden gekregen (NCT04649151). De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar waren: injectiepijns (97%), hoofdpijn (78%), vermoeidheid (75%), myalgie (54%), koude rillingen (49%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (35%), artralgie (35%), nausea/braken (29%), zwelling van injectieplaats (28%), injectieplaatserytheem (26%) en koorts (14%).

Dit onderzoek ging over in een open-label fase 2/3-onderzoek, waarbij 1.346 deelnemers in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar een boosterdosering Spikevax kregen, ten minste 5 maanden na ontvangst van de tweede dosering in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

Kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Veiligheidsgegevens voor Spikevax (origineel) bij kinderen werden verzameld in een tweedelig, gerandomiseerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deel 1 was een open-labelfase van het onderzoek voor veiligheid, dosisebepaling en immunogeniciteit met 380 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosering (0,25 ml) van Spikevax (origineel) hadden gekregen. Deel 2 was de placebogecontroleerde fase voor veiligheid met 4.016 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die ten minste één dosering (0,25 ml) van Spikevax (origineel) (n=3.012) of placebo (n=1.004) hadden gekregen. Geen enkele deelnemer van deel 1 deed mee aan deel 2. De demografische kenmerken van de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen waren vergelijkbaar met die van deelnemers die placebo kregen.

Na toediening van de primaire reeks (in deel 2) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar: injectieplaatspijn (98,4%), vermoeidheid (73,1%), hoofdpijn (62,1%), myalgie (35,3%), koude rillingen (34,6%), nausea/braken (29,3%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (27,0%), koorts (25,7%), injectieplaatserythem (24,0%), zwelling van injectieplaats (22,3%) en artralgie (21,3%).

Het onderzoeksprotocol werd gewijzigd om daarin een open-labelfase op te nemen met een boosterdosering, waaraan 1.294 adolescenten deelnamen in de leeftijd van 6 jaar tot en met 11 jaar, die een boosterdosering Spikevax kregen, ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosering in de primaire reeks. Er werden geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd in het open-labeldeel van het onderzoek.

Kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind klinisch fase 2/3-onderzoek naar de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax werd in de Verenigde Staten en Canada uitgevoerd. In dit onderzoek ontvingen 10.390 deelnemers van 6 maanden tot en met 11 jaar ten minste één dosering Spikevax (n=7.798) of een placebo (n=2.592).

Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden. Aan dit pediatrisch onderzoek deden 6.388 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar mee, die ten minste één dosering Spikevax (n=4.791) of een placebo (n=1.597) kregen toegediend. De demografische kenmerken tussen de deelnemers die Spikevax ontvingen en die de placebo ontvingen waren vergelijkbaar.

In dit klinische onderzoek waren de bijwerkingen bij de deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden, na toediening van de primaire dosering: prikkelbaarheid/huilen (81,5%), injectieplaatspijn (56,2%), slaperigheid (51,1%), verminderde eetlust (45,7%), koorts (21,8%), zwelling van injectieplaats (18,4%), injectieplaatserythem (17,9%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (12,2%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 24 tot en met 36 maanden, na toediening van de primaire dosering, waren: injectieplaatspijn (76,8%), prikkelbaarheid/huilen (71,0%), slaperigheid (49,7%), verminderde eetlust (42,4%), koorts (26,1%), injectieplaatserythem (17,9%), zwelling van injectieplaats (15,7%) en zwelling/gevoeligheid in de oksel (11,5%).

De bijwerkingen bij de deelnemers van 37 maanden tot en met 5 jaar, na toediening van de primaire dosering, waren: injectieplaatspijn (83,8%), vermoeidheid (61,9%), hoofdpijn (22,9%), myalgie (22,1%), koorts (20,9%), koude rillingen (16,8%), nausea/braken (15,2%), zwelling/gevoeligheid in de oksel (14,3%), artralgie (12,8%), injectieplaatserythem (9,5%) en zwelling van injectieplaats (8,2%).

Overzichtstabel van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in enkele placebogecontroleerde klinische onderzoeken:

- 30.351 volwassenen $\geq$ 18 jaar;
- 3.726 adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar;
- 4.002 kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar;
- 6.388 kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar;
- en de ervaring na het in de handel brengen.

De gemelde bijwerkingen worden vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst (tabel 4).

Tabel 4: Bijwerkingen van Spikevax uit klinische onderzoeken en postautorisatie-ervaringen bij kinderen en personen van 6 maanden en ouder

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Lymfadenopathie*
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust†
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Prikkelbaarheid/huilen†
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn Slaperigheid†
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse‡ Hypo-esthesie Paresthesie
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Myocarditis
		Pericarditis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea/braken
	Vaak	Diarree
	Soms	Buikpijn§
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash
	Soms	Urticaria¶
	Niet bekend	Erythema multiforme Mechanische urticaria Chronische urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Zware menstruele bloeding#

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspijn Vermoeidheid Koude rillingen Pyrexie Zwelling van injectieplaats Injectieplaatserytheem
	Vaak	Injectieplaatsurticaria Injectieplaatsrash Vertraagd optredende reactie op de injectieplaats♣
	Soms	Injectieplaatspruritus
	Zelden	Aangezichtszwelling♥
	Niet bekend	Uitgebreide zwelling van gevaccineerde ledemaat

*Lymfadenopathie is vastgelegd als axillaire lymfadenopathie aan dezelfde kant als de injectieplaats. In sommige gevallen werden andere lymfeklieren (bv. cervicaal, supraclaviculair) getroffen.

†Waargenomen bij pediatrie patiënten (6 maanden tot en met 5 jaar).

‡Gedurende de opvolgingsperiode voor veiligheid werd door drie deelnemers in de groep met Spikevax (origineel) en één deelnemer in de placebogroep melding gemaakt van acute perifere gelaatsparalyse. Het begin hiervan bij de deelnemers in de vaccingroep was 22 dagen, 28 dagen en 32 dagen na dosis 2.

§Buikpijn werd waargenomen in de pediatrie populatie (6 jaar tot en met 11 jaar): 0,2% in de Spikevax (origineel)-groep en 0% in de placebogroep.

¶Urticaria is waargenomen met ofwel acuut begin (binnen enkele dagen na vaccinatie) ofwel vertraagd begin (tot ongeveer twee weken na vaccinatie).

#De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

♣De mediane tijd tot het begin was 9 dagen na de eerste injectie en 11 dagen na de tweede injectie. De mediane duur was 4 dagen na de eerste injectie en 4 dagen na de tweede injectie.

♥Er waren twee ernstige bijwerkingen van aangezichtszwelling bij ontvangers van het vaccin die in het verleden dermatologische opvullers hadden gebruikt. Het begin van de zwelling werd gemeld op respectievelijk dag 1 en dag 3, ten opzichte van de dag van vaccinatie.

De reactogeniciteit en het veiligheidsprofiel bij 343 proefpersonen die Spikevax (origineel) hadden gekregen die seropositief waren voor SARS-CoV-2 op baseline, waren vergelijkbaar met die bij proefpersonen die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 op baseline.

Volwassenen (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax (origineel) in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 167 van die deelnemers een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Het opgevraagde bijwerkingenprofiel voor de boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) was vergelijkbaar met dat na de tweede dosis in de primaire reeks.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-booster die als tweede boosterdosis werd toegediend. De frequentie van bijwerkingen na immunisatie met Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 was ook vergelijkbaar of lager ten opzichte van die van de eerste boosterdosis Spikevax (origineel) (50 microgram) en ten opzichte van de tweede dosis van Spikevax (origineel) in de primaire reeks (100 microgram). Het

veiligheidsprofiel van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (mediane follow-up-periode 113 dagen) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Spikevax (origineel) (mediane follow-up-periode 127 dagen).

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 had een vergelijkbaar reactogeniciteitsprofiel met dat van de Spikevax (origineel)-boosterdosis die als tweede boosterdosis werd toegediend.

Spikevax XBB.1.5 (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax XBB.1.5 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij volwassenen (mRNA-1273-P205, deel J). In dit onderzoek kregen 50 deelnemers een boosterdosis Spikevax XBB.1.5 (50 microgram) en kregen 51 deelnemers een boosterdosis van een experimenteel bivalent omicron XBB.1.5/BA.4-5 vaccin (50 microgram).

Het reactogeniciteitsprofiel van Spikevax XBB.1.5 was vergelijkbaar met dat van Spikevax (origineel) en Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. De mediane follow-up-periode voor beide vaccingroepen bij deze tussentijdse analyse was 20 dagen (bereik van 20 tot 22 dagen met een sluitingsdatum voor de gegevens van 16 mei 2023).

Spikevax (origineel) bij ontvangers van solide-organtransplantaties

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-organtransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die ten tijde van uitvoering van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdosis (een vierde dosis voor mRNA-vaccins en een derde dosis voor niet-mRNA-vaccins).

De reactogeniciteit was consistent met het bekende profiel van Spikevax (origineel). Er waren geen onverwachte veiligheidsbevindingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Spikevax (origineel) is het hoogst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische onderzoeken werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dosis Spikevax (origineel) geraamd. Uit één onderzoek bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dosis ongeveer 1,316 (95%-BI: 1,299, 1,333) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen waren dan bij niet-blootgestelde personen. In een ander onderzoek waren er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dosis 1,88 (95%-BI: 0,956, 2,804) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen dan bij niet-blootgestelde personen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V met vermelding van het partij-/lotnummer, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

Na een overdosis moeten de vitale functies worden bewaakt en kan symptomatische behandeling aanbevolen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

Elasomeraan en zijn variantstammen bevatten in lipidenanodeeltjes ingebed mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptad-herhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusieconformatie. Na intramusculaire injectie nemen cellen op de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren het lipidenanodeeltje op en leveren zo effectief de mRNA-sequentie aan cellen voor omzetting in viraal eiwit. Het geleverde mRNA komt niet terecht in de cellulaire kern of werkt niet interactief met het genoom, is niet-replicerend en de expressie ervan is van voorbijgaande aard (hoofdzakelijk door dendritische cellen en subcapsulaire sinusmacrofagen). Het tot expressie gebrachte, membraangebonden spike-eiwit van SARS-CoV-2 wordt vervolgens herkend door immuuncellen als vreemd antigeen. Dit lokt een respons uit van zowel T- als B-cellen om neutraliserende antilichamen tegen het spike-eiwit te genereren die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Klinische werkzaamheid

Immunogeniciteit bij volwassenen - na een dosis Spikevax XBB.1.5 (0,5 ml, 50 microgram) versus een experimentele dosis bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax XBB.1.5 50 microgram en van een bivalent vaccin dat gelijke hoeveelheden mRNA van omicron XBB.1.5 en omicron BA.4-5 spike-eiwitten (25 microgram XBB.1.5/25 microgram BA.4-5) bevat, werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 50 deelnemers Spikevax XBB.1.5 en kregen 51 deelnemers het experimentele bivalent XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273-P205, deel J). De twee groepen waren 1:1 gerandomiseerd.

De vaccins werden als een vijfde dosis toegediend aan volwassenen die eerder een primaire reeks met twee doses van een mRNA COVID-19-vaccin ontvingen, een boosterdosis van een mRNA COVID-19-vaccin en een boosterdosis van een mRNA bivalent origineel/omicron BA.4-5-vaccin.

Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 resulteerden in krachtige neutraliserende reacties op dag 15 tegen XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 en D614G. In de per-protocolset voor immunogeniciteit, waarin alle deelnemers zijn opgenomen met en zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie (n=49 en n=50 voor groepen met respectievelijk Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5), was de GMFR (95%-BI) op dag 15 voor Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 respectievelijk 16,7 (12,8; 21,7) en 11,6 (8,7; 15,4) tegen XBB.1.5 en 6,3 (4,8; 8,2) en 5,3 (3,9; 7,1) tegen BA.4-5.

Voor varianten die niet in de vaccins aanwezig waren, lag de GMFR (95%-BI) op dag 15 voor Spikevax XBB.1.5 en bivalent XBB.1.5/BA.4-5 op 11,4 (8,5; 15,4) en 9,3 (7,0; 12,3) tegen XBB.1.16, 5,8 (4,7; 7,3) en 6,1 (4,6; 7,9) tegen BQ.1.1 en 2,8 (2,2; 3,5) en 2,3 (1,9; 2,8) tegen D614G.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 511 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram en kregen 376 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel H beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 wanneer het als tweede boosterdosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks ontvingen en een eerste boosterdosis van Spikevax (origineel) (50 microgram). In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax origineel (50 microgram) als tweede boosterdosis en de deel F-groep fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die wordt vergeleken met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5-groep. In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de geobserveerde geometrische gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) (95%-BI) pre-booster 87,9 (72,2; 107,1) en deze steeg tot 2.324,6 (1.921,2; 2.812,7) 28 dagen na de boosterdoses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5. Op dag 29 was de GMR voor de boosterdosis Spikevax origineel/omicron BA.4-5 van 50 microgram versus de boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI >1) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen (95%-BI) tegen omicron BA.4/BA.5, gecorrigeerd voor pre-booster titer en leeftijdsgroep, waren 2.747,3 (2.399,2; 3.145,9) en 436,7 (389,1; 490,0) 28 dagen na een boosterdosis met respectievelijk Spikevax bivalent origineel/omicron BA.4-5 en Spikevax (origineel), en de GMR (95%-BI) was 6,29 (5,27; 7,51), waarmee aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het BI $\geq 0,667$) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij volwassenen – na een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgram/25 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 werden beoordeeld in een open-label fase 2/3-onderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (mRNA-1273-P205). In dit onderzoek kregen 437 deelnemers een boosterdosis Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 van 50 microgram en kregen 377 deelnemers een boosterdosis Spikevax (origineel) van 50 microgram.

Onderzoek P205, deel G beoordeelde de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 wanneer het als tweede boosterdosis wordt toegediend aan volwassenen die eerder 2 doses Spikevax (origineel) (100 microgram) van de primaire reeks en ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving een boosterdosis Spikevax origineel (50 microgram) hebben ontvangen. In P205, deel F kregen onderzoeksdeelnemers Spikevax (origineel) (50 microgram) als tweede boosterdosis. De groep in deel G fungeert als niet-gelijktijdige controlegroep binnen hetzelfde onderzoek die met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1-groep wordt vergeleken.

In dit onderzoek werd de primaire immunogeniciteitsanalyse uitgevoerd op basis van de primaire immunogeniciteitsset met deelnemers die bij baseline (pre-booster) geen bewijs vertoonden van een infectie met SARS-CoV-2. In de primaire analyse was de originele geschatte geometrisch gemiddelde titer (*Geometric Mean Titre*; GMT) van neutraliserende antilichamen tegen SARS-CoV-2 en de bijbehorende 95%-BI 28 dagen na de boosterdoses Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 en Spikevax (origineel) respectievelijk 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) en 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9). Deze

GMT's geven de verhouding weer tussen de respons van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 versus Spikevax (origineel) op de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G) en de GMR (97,5%-BI) was 1,22 (1,08; 1,37). Aan het vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriterium (ondergrens van het 97,5%-BI $\geq 0,67$) werd voldaan.

De geschatte GMT's van neutraliserende antilichamen tegen omicron, BA.1 op dag 29 waren respectievelijk 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) en 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) in de groepen met de Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1- en Spikevax (origineel)-booster en de GMR (97,5%-BI) was 1,75 (1,49; 2,04). Aan het vooraf gespecificeerde superioriteitscriterium (ondergrens van het BI > 1) werd voldaan.

Persistentie van antilichamen na Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 boostervaccin tegen COVID-19 na drie maanden

Deelnemers aan onderzoek P205 deel G kregen vervolgens 50 microgram Spikevax (origineel) (n=376) of Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 (n=437) als tweede boosterdosis toegediend. Bij deelnemers zonder incidentie van SARS-CoV-2 voorafgaand aan de booster, resulteerde Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 in titers van neutraliserende antilichamen tegen Omicron-BA.1 (waargenomen GMT) die significant hoger waren (964,4 [834,4; 1.114,7]) dan die bij Spikevax (origineel) (624,2 [533,1; 730,9]) en die vergelijkbaar waren met de boosters tegen de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 na drie maanden.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromiteerd waren of immuunonderdrukkende middelen hadden gekregen in de afgelopen 6 maanden; ook zwangere deelnemers en personen met bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie waren uitgesloten van deelname. Deelnemers met stabiele hiv-ziekte waren niet uitgesloten. Influenzavaccins konden worden toegediend 14 dagen vóór of 14 dagen na een dosis van Spikevax (origineel). Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasma-producten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax (origineel).

In totaal werden 30.351 proefpersonen gevolgd gedurende een mediaan van 92 dagen (bereik: 1-122) voor de ontwikkeling van COVID-19-ziekte.

De primaire populatie voor de werkzaamheidsanalyse (aangeduid als de per-protocolset of PPS), omvatte 28.207 proefpersonen die ofwel Spikevax (origineel) (n=14.134) of placebo (n=14.073) kregen en een negatieve SARS-CoV-2-status op baseline hadden. De PPS-onderzoekspopulatie omvatte 47,4% vrouwen en 52,6% mannen, 79,5% blanken, 9,7% personen van Afro-Amerikaanse origine, 4,6% Aziaten en 6,2% personen van een andere origine. 19,7% van de deelnemers was Hispanic of van Latijns-Amerikaanse origine. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 53 jaar (bereik: 18-94). Een toedieningsperiode van -7 tot +14 dagen voor toediening van de 2^e dosis (gepland op dag 29) was toegestaan voor inclusie in de PPS. 98% van de gevaccineerde personen kreeg de tweede dosis 25 dagen tot 35 dagen na dosis 1 (overeenstemmend met -3 tot +7 dagen rond het interval van 28 dagen).

Gevallen van COVID-19 werden bevestigd met reverse-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) en door een klinische toewijzingscommissie. Tabel 5 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

Tabel 5: Analyse van doeltreffendheid van het vaccin: bevestigde COVID-19[#] ongeacht de ernst te beginnen 14 dagen na de 2^e dosis – PPS

Leeftijdsgroep (jaar)	Spikevax (origineel)			Placebo			% werkzaamheid van vaccin (95%-BI)*
	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	Proefpersonen N	Gevallen van COVID-19 n	Incidentiecijfer van COVID-19 per 1.000 persoonjaren	
Algemeen (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 tot <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 tot <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NG; 100)

[#] COVID-19: symptomatische COVID-19 waarvoor een positief RT-PCR-resultaat vereist is en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen starten vanaf 14 dagen na de 2^e dosis.

* Doeltreffendheid van het vaccin en 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model

** BI niet gecorrigeerd op multiplicititeit. Op multiplicititeit gecorrigeerde statistische analyses zijn uitgevoerd in een tussentijdse analyse op basis van minder COVID-19-gevallen; hier niet gemeld.

Van alle proefpersonen in de PPS werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld in de gevaccineerde groep vergeleken met 30 op 185 (16%) gemelde gevallen in de placebogroep. Van de 30 deelnemers met ernstige ziekte werden 9 deelnemers in het ziekenhuis opgenomen; 2 deelnemers werden opgenomen op een afdeling voor intensive care. De meeste andere ernstige gevallen voldeden enkel aan het criterium van zuurstofverzadiging (SpO2) voor ernstige ziekte (≤ 93% op kamerlucht).

De doeltreffendheid van Spikevax (origineel) voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en nasofaryngeaal uitstrijkje) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-BI: 88,6; 96,5).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspuntschattingen in alle geslachten, etnische groepen en deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Immunogeniciteit bij volwassenen – na boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een gerandomiseerd, waarnemerblind, placebogecontroleerd fase 2-dosisbevestigingsonderzoek bij deelnemers van 18 jaar en ouder (NCT04405076). In dit onderzoek ontvingen 198 deelnemers twee doses (0,5 ml, 100 microgram, 1 maand na elkaar) Spikevax-vaccin (origineel) in de primaire reeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele boosterdosis (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrisch gemiddelde x-voudige toename (geometric mean fold rise, GMFR) van neutraliserende antilichamen van 12,99 (95%-BI: 11,04; 15,29) ten opzichte van pre-booster, vergeleken met 28 dagen na de boosterdosis. De GMFR van neutraliserende antilichamen was 1,53 (95%-BI: 1,32; 1,77) bij vergelijking van 28 dagen na dosis 2 (primaire reeks) met 28 dagen na de boosterdosis.

Immunogeniciteit van een boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin bij volwassenen

De veiligheid en immunogeniciteit van een heterologe booster met Spikevax (origineel) werden onderzocht in een door onderzoekers opgestart onderzoek met 154 deelnemers. Het minimale tijdsinterval tussen de primaire reeks met een vector- of RNA-vaccin tegen COVID-19 en een boosterinjectie met Spikevax (origineel) bedroeg 12 weken (bereik: 12 tot 20,9 weken). De dosis die in dit onderzoek voor de booster gebruikt werd, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 1 vóór toediening en op dag 15 en dag 29 na de boosterdosis. Een boosterrespons werd aangetoond, ongeacht de primaire vaccinatie.

Er zijn enkel gegevens over immunogeniciteit op korte termijn beschikbaar. Langdurige bescherming en immunologisch geheugen zijn momenteel niet bekend.

Veiligheid en immunogeniciteit van 7 COVID-19-vaccins als derde dosis (booster) in het Verenigd Koninkrijk

COV-BOOST was een door onderzoekers opgestart, multicenter, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar vaccinatie met een derde boosterdosis tegen COVID-19 met een subgroep om de immunologie gedetailleerd te onderzoeken. Deelnemers waren volwassenen van 30 jaar en ouder, in goede fysieke gezondheid (lichte tot matige comorbiditeiten die goed onder controle waren, waren toegestaan), die 2 doses hadden gekregen van ofwel Pfizer-BioNTech ofwel Oxford-AstraZeneca (eerste dosis in december 2020, januari 2021 of februari 2021) en die op het moment van inschrijving ten minste 84 dagen voordien hun tweede dosis hadden gekregen. Spikevax (origineel) verhoogde de aanmaak van antilichamen en de neutraliserende respons en werd goed verdragen, ongeacht de primaire reeks. De boosterdosis die in dit onderzoek werd gebruikt, bedroeg 100 microgram. Titers van neutraliserende antilichamen zoals gemeten door een pseudovirus-neutralisatie-assay werden beoordeeld op dag 28 na de boosterdosis.

Klinische werkzaamheid bij adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar

Het onderzoek onder adolescenten was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse toegepast op 3.181 deelnemers die 2 doses van Spikevax (origineel) (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens of reeds aanwezige medische aandoeningen.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden nul symptomatische COVID-19-gevallen op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na primaire vaccinatie met Spikevax

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 jaar tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=296) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De geometrisch gemiddelde

verhouding (*geometric mean ratio*; GMR) van de titers van neutraliserende antilichamen bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,08 (95%-BI: 0,94, 1,24). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,2% (95%-BI: -1,8, 2,4). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 jaar tot en met 17 jaar – na boosterdosis met Spikevax (origineel)

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterfase van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosis vast te stellen bij deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het onderzoek onder volwassenen. De werkzaamheid van een boosterdosis Spikevax 50 microgram werd bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooiën van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar, ten minste 5 maanden na het voltooiën van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond in dit onderzoek uit 257 deelnemers van 12 jaar tot en met 17 jaar die een boosterdosis ontvingen en een willekeurige subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen (leeftijden ≥ 18 tot ≤ 25 jaar) die eerder een primaire vaccinatiereeks van twee doseringen Spikevax ontvingen, 1 maand na elkaar. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosis.

De GMR van de GMC van de boosterdosis bij adolescenten op dag 29 in vergelijking met jongvolwassenen: op dag 57 was de GMR 5,1 (95%-BI: 4,5; 5,8), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667 (1/1,5); doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 (95%-BI: -0,8; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

In de groep met 257 deelnemers was de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster (boosterdosis dag 1) 400,4 (95%-BI: 370,0; 433,4); op boosterdosis dag 29 was de GMC 7.172,0 (95%-BI: 6.610,4; 7.781,4). Op boosterdosis dag 29 was de GMC ongeveer met een factor 18 toegenomen, in vergelijking met de GMC voor neutraliserende antilichamen voorafgaand aan de booster, hetgeen de werkzaamheid aantoonde van de booster bij adolescenten. Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 98,6; 100,0).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld.

Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Het onderzoek onder kinderen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, klinisch fase 2/3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax (origineel) bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de Verenigde Staten en Canada (NCT04796896). Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten van het onderzoek. In totaal werden 4.016 deelnemers 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax (origineel) of fysiologisch zout als placebo, met een tussentijd van 1 maand.

Er werd een secundaire werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 10 november 2021 toegepast op 3.497 deelnemers die 2 doses (0,25 ml bij 0 en 1 maand) van Spikevax (origineel) (n=2.644) dan wel placebo (n=853) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolset. Er bestonden tussen de deelnemers die

Spikevax (origineel) kregen en de deelnemers die placebo kregen geen opvallende verschillen voor wat betreft demografische gegevens.

COVID-19 werd gedefinieerd als symptomatische COVID-19 met als vereisten een positief RT-PCR-resultaat en ten minste 2 systemische symptomen of 1 respiratoir symptoom. Gevallen begonnen 14 dagen na de tweede dosis.

Er traden 3 COVID-19-gevallen (0,1%) op in de Spikevax (origineel)-groep en 4 COVID-19-gevallen (0,5%) in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar

Er werd een analyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50% neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in een subgroep van kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar (n=319) in het onderzoek onder kinderen en van deelnemers in de leeftijd van 18 jaar tot en met 25 jaar (n=295) in het onderzoek onder volwassenen. De proefpersonen vertoonden op baseline geen immunologische of virologische tekenen van voorafgaande SARS-CoV-2-infectie. De GMR van de titers van neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar vergeleken met de 18- tot 25-jarigen bedroeg 1,239 (95%-BI: 1,072; 1,432). Het verschil in seroresponspercentage bedroeg 0,1% (95%-BI: -1,9; 2,1). Aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI voor GMR > 0,67 en ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar – na boosterdosis met Spikevax (origineel)

De primaire immunogeniciteitsdoelstelling van de boosterdosis van dit onderzoek was om de werkzaamheid van de boosterdosis vast te stellen bij deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, door de immuunrespons voorafgaand aan de booster (dag 29) te vergelijken met de immuunrespons na dosis 2 van de primaire reeks (dag 57) bij jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in dat onderzoek, waarbij een werkzaamheid van 93% werd aangetoond. De werkzaamheid van een boosterdosis van Spikevax 25 microgram werd bevestigd indien de immuunrespons na de boosterdosis (geometrisch gemiddelde concentratie [GMC] neutraliserende antilichamen en seroresponspercentage) voldoet aan de vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitscriteria (voor zowel GMC als seroresponspercentage) in vergelijking met de gemeten immuunrespons na het voltooien van de primaire reeks Spikevax 100 microgram bij de subgroep van jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen.

In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar, ten minste 6 maanden na het voltooien van de primaire reeks (twee doses, 1 maand na elkaar), een enkele boosterdosis. De primaire populatie voor de immunogeniciteitsanalyse bestond uit 95 deelnemers van 6 jaar tot en met 11 jaar die een boosterdosis ontvingen en een random subgroep van 295 deelnemers uit het onderzoek onder jongvolwassenen die 1 maand na elkaar twee doseringen Spikevax ontvingen. Bij beide groepen deelnemers in de analysepopulatie was er geen serologisch of virologisch bewijs van SARS-CoV-2-infectie, respectievelijk voorafgaand aan de dosis in de eerste primaire reeks en voorafgaand aan de boosterdosis.

In de groep met 95 deelnemers was de GMC op boosterdosis dag 29 5.847,5 (95%-BI: 4.999,6; 6.839,1). Het seroresponspercentage was 100 (95%-BI: 95,9; 100,0). De serumconcentratie neutraliserende antilichamen bij kinderen van 6 jaar tot en met 11 jaar in de per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit met een negatieve pre-boosterstatus voor SARS-CoV-2 en de vergelijking met die in jongvolwassenen (18 tot 25 jaar) werd onderzocht. Op dag 29 was de GMR voor de boosterdosis in vergelijking met de jongvolwassenen op dag 57, 4,2 (95%-BI: 3,5; 5,0), waarmee voldaan werd aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van het 95%-BI > 0,667); het verschil in seroresponspercentage was 0,7 % (95%-BI: -3,5; 2,4), hetgeen voldeed aan de niet-inferioriteitscriteria (ondergrens van de 95% voor verschil in seroresponspercentage > -10%).

Aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling werd voldaan, waardoor de werkzaamheid van de boosterdosis van het vaccin in dit onderzoek is vastgesteld. De stevige geheugenrespons binnen 4 weken na de boosterdosis is bewijs voor de robuuste preactivatie door de primaire Spikevax-reeks.

Klinische werkzaamheid bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Een fase 2/3-onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij gezonde kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar te beoordelen. Aan het onderzoek namen kinderen in 3 leeftijdsgroepen deel: 6 jaar tot en met 11 jaar, 2 tot en met 5 jaar, en 6 maanden tot en met 23 maanden.

Een beschrijvende werkzaamheidsanalyse naar bevestigde COVID-19-gevallen tot aan de grensdatum van 21 februari 2022 werd uitgevoerd onder 5.476 deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar, die 2 doses (bij 0 en 1 maand) ontvingen van Spikevax (n=4.105) dan wel placebo (n=1.371) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 (aangeduid als de per-protocolset voor werkzaamheid). Er waren geen opvallende verschillen tussen de deelnemers die Spikevax kregen en de deelnemers die placebo kregen voor wat betreft demografische gegevens.

De mediane duur van de follow-up voor de werkzaamheid na de tweede dosis was 71 dagen voor deelnemers van 2 jaar tot en met 5 jaar en 68 dagen voor deelnemers van 6 maanden tot en met 23 maanden.

De vaccinwerkzaamheid in dit onderzoek werd waargenomen tijdens de periode waarin de omicron-variant (B.1.1.529) de predominante variant in circulatie was.

De vaccinwerkzaamheid in deel 2 voor de per-protocolset voor werkzaamheid voor COVID-19-gevallen, 14 dagen of meer na dosis 2, gebruikmakend van de 'COVID-19 P301 casusdefinitie' (d.w.z. de definitie die wordt gebruikt in het centrale werkzaamheidsonderzoek onder volwassenen), was 46,4% (95%-BI: 19,8; 63,8) bij kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar en 31,5% (95%-BI: -27,7; 62,0) bij kinderen van 6 maanden tot en met 23 maanden.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 maanden tot en met 5 jaar

Voor kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=264; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,014 (95%-BI: 0,881; 1,167), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor $GMR \geq 0,67$; doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$). De geometrisch gemiddelde x-voudige toename (*geometric mean fold rise*, GMFR) vanaf baseline tot dag 57 was voor deze kinderen 183,3% (95%-BI: 164,03; 204,91). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg -0,4% (95%-BI: -2,7; 1,5), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage $> -10\%$).

Voor baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden vertoonde een vergelijking van de respons op neutraliserende antilichamen op dag 57 in deze per-protocolsubgroep voor immunogeniciteit van deel 2 (n=230; 25 microgram) in vergelijking met de respons bij jongvolwassenen (n=295; 100 microgram) een GMR van 1,280 (95%-BI: 1,115; 1,470), waarmee voldaan wordt aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor $GMR \geq 0,67$; doeltreffendheidspuntschatting $\geq 0,8$). Het verschil in seroresponspercentage tussen de kinderen en jongvolwassenen bedroeg 0,7% (95%-BI: -1,0%; 2,5%), hetgeen ook voldoet aan de succescriteria voor niet-inferioriteit (ondergrens van het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage $> -10\%$).

Dienovereenkomstig werd voldaan aan de vooraf gespecificeerde succescriteria voor de primaire immunogeniciteitsdoelstelling voor beide leeftijdsgroepen, met werkzaamheid bij 25 microgram, bij zowel kinderen van 2 jaar tot en met 5 jaar als bij baby's en peuters van 6 maanden tot en met 23 maanden (tabel 6 en 7).

Tabel 6. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 6 maanden tot en met 23 maanden en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit

		6 maanden t/m 23 maanden n=230	18 jaar t/m 25 jaar n=291	6 maanden t/m 23 maanden / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) ^a	Voldaan aan niet-inferioriteits-doelstelling (J/N) ^b
SARS-CoV-2 neutralisatie-assay ^c	28 dagen na dosis 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)	J
		Serorespons % (95%-BI) ^d	Serorespons % (95%-BI) ^d	Vershil in seroresponspercentage % (95%-BI) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0;2,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

^a De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

^b Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8, en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

^c De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

^d Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de baselinewaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

Tabel 7. Samenvatting van de GMC-ratio (geometrisch gemiddelde concentratie) en het seroresponspercentage – vergelijking tussen personen van 2 jaar tot en met 5 jaar en deelnemers van 18 jaar tot en met 25 jaar – per-protocolset voor immunogeniciteit

		2 jaar t/m 5 jaar n=264	18 jaar t/m 25 jaar n=291	2 jaar t/m 5 jaar / 18 jaar t/m 25 jaar	
Assay	Tijd-stip	GMC (95%-BI)*	GMC (95%-BI)*	GMC-ratio (95%-BI) ^a	Voldaan aan niet-inferioriteits-doelstelling (J/N) ^b

SARS-CoV-2 Neutralisatie- assay ^c	28 dage n na dosis 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)	J
		Serorespons % (95%-BI)^d	Serorespons % (95%-BI)^d	Verskil in serorespon- spercent- age % (95%-BI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrisch gemiddelde concentratie

n = aantal deelnemers met niet-missende gegevens op baseline en op dag 57

* Gemelde antilichaamwaarden onder de ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification* [LLOQ]) werden vervangen door 0,5 x LLOQ. Gemelde waarden hoger dan de bovengrens voor kwantificering (*upper limit of quantification* [ULOQ]) werden vervangen door de ULOQ, indien de feitelijke waarden niet beschikbaar zijn.

^a De antilichaamspiegels na log-transformatie werden geanalyseerd met behulp van een covariantie-analysemodel (ANCOVA) met de groepsvariabele (deelnemers van 6 maanden tot en met 5 jaar en jongvolwassenen) als vast effect. De resulterende kleinste-kwadratengemiddelden, het verschil in kleinste-kwadratengemiddelden en het 95%-BI werden teruggetransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor de presentatie.

^b Aan niet-inferioriteit wordt voldaan indien de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor de GMC-ratio groter is dan 0,67, met een doeltreffendheidspuntschatting > 0,8 en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentage groter is dan -10%, met een doeltreffendheidspuntschatting > -5%.

^c De uiteindelijke geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties (GMC) in AU/ml werden gemeten met behulp van een SARS-CoV-2-microneutralisatie-assay.

^d Serorespons als gevolg van vaccinatie specifiek voor de neutraliserende antilichaamconcentratie van SARS-CoV-2-RVP op deelnemerniveau werd in het protocol gedefinieerd als een verandering vanaf onder de LLOQ naar gelijk aan of boven 4 x LLOQ, of ten minste een 4-voudige stijging indien de uitgangswaarde gelijk is aan of boven de LLOQ. Het 95%-BI voor serorespons werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Het 95%-BI voor verschil in seroresponspercentage werd berekend met behulp van de betrouwbaarheidslimieten volgens Miettinen-Nurminen (-score).

Beschikbare gegevens bij kinderen van 12 weken tot 6 maanden oud

De veiligheid en immunogeniciteit van Spikevax bivalent origineel/omicron BA.1 werden beoordeeld in onderzoek P206 bij kinderen van 12 weken tot 6 maanden oud. Tijdens het dosisbepalende gedeelte van het onderzoek werden twee dosisniveaus (5 mcg en 10 mcg), beoordeeld als een behandelingsregime met twee doses, in het algemeen goed verdragen, maar ze leidden niet tot een substantiële immuunrespons.

Immunogeniciteit bij ontvangers van solide-orgaantransplantaties

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van Spikevax (origineel) werden beoordeeld in een tweedelig, open-label fase 3b-onderzoek bij volwassen ontvangers van solide-orgaantransplantaties (SOT), waaronder nier- en levertransplantaties (mRNA-1273-P304). Een dosis van 100 microgram (0,5 ml) werd toegediend, wat de dosis was die gedurende het uitvoeren van het onderzoek was toegelaten.

In deel A kregen 128 SOT-ontvangers een derde dosis Spikevax (origineel). In deel B kregen 159 SOT-ontvangers ten minste 4 maanden na de laatste dosis een boosterdos.

De immunogeniciteit in het onderzoek werd beoordeeld door het meten van neutraliserende antilichamen tegen pseudovirus die expressie gaven aan de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 (D614G), 1 maand na dosis 2, dosis 3, de boosterdos en maximaal 12 maanden na de laatste dosis in deel A en maximaal 6 maanden na de boosterdos in deel B.

Drie doses Spikevax (origineel) induceerden verbeterde neutraliserende-antilichaamtiteren vergeleken met die vóór dosis 1 en na dosis 2. Van de SOT-deelnemers die drie doses hadden gekregen, behaalde een hoger percentage een serologische respons vergeleken met deelnemers die twee doses hadden gekregen. De spiegels van de neutraliserende antilichamen die werden waargenomen bij deelnemers met een SOT van de lever die drie doses hadden gekregen, waren vergelijkbaar met de responsen na dosis 2 die werden waargenomen bij de immuuncompetente, volwassen deelnemers die bij baseline negatief waren voor SARS-CoV-2. De neutraliserende-antilichaamresponsen bleven numeriek lager na dosis 3 bij deelnemers met een SOT van de nier(en) vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever. De neutralisatiespiegels die één maand na dosis 3 werden waargenomen, hielden gedurende zes maanden aan met antilichaamspiegels die 26-voudig hoger bleven en een serologisch responspercentage van 67% vergeleken met baseline.

Een vierde (booster-)dosis Spikevax (origineel) verbeterde de neutraliserende-antilichaamrespons bij SOT-deelnemers vergeleken met na dosis 3, ongeacht de eerder ontvangen vaccins [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 of een mRNA-bevattende combinatie]; deelnemers met een SOT van de nier(en) hadden echter numeriek lagere neutraliserende-antilichaamresponsen vergeleken met deelnemers met een SOT van de lever.

Ouderen

Spikevax (origineel) werd beoordeeld bij personen van 6 maanden en ouder, met inbegrip van 3.768 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van Spikevax (origineel) was consistent tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere volwassen proefpersonen (18-64 jaar).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spikevax (origineel) in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie -en ontwikkelingstoxiciteit.

Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar algemene toxiciteit zijn gedaan bij ratten (die eenmaal per 2 weken intramusculair tot 4 doses boven de dosis voor mensen ontvingen). Voorbijgaand en omkeerbaar oedeem en erytheem op de injectieplaats en voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder verhoogde eosinofielen, geactiveerde partiële tromboplastinetijd en fibrinogeen) zijn waargenomen. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen laag is.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken *in vitro* en *in vivo* zijn uitgevoerd met de nieuwe lipidencomponent SM-102 in het vaccin. Resultaten suggereren dat mogelijke toxiciteit voor mensen zeer laag is. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit gedaan.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 microgram) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax (origineel) intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten op vier momenten: 28 en 14 dagen vóór het paren en op dag 1 en 13 van de dracht. Er waren geen reacties van SARS-CoV-2-antilichamen aanwezig bij de moederdieren in de periode vóór de paring tot het einde van het onderzoek op lactatiedag 21 of bij de foetussen en jongen. Er waren geen aan het vaccin gerelateerde bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij vrouwtjes, de dracht, de ontwikkeling van embryo's, foetussen of jongen of postnatale ontwikkeling. Gegevens over overdracht van het Spikevax (origineel)-vaccin via de placenta of uitscheiding in de moedermelk zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino} octanoaat)
Cholesterol
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamol
Trometamolhydrochloride
Azijnzuur
Natriumacetaatrihydraat
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon met meerdere doses (Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kan na verwijdering uit de vriezer de niet-geopende flacon met het vaccin in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen.

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor niet-geopende flacons met het vaccin als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C **op voorwaarde dat de ongeopende flacon eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

- Bij verplaatsing van het vaccin voor bewaring bij 2 °C tot 8 °C moet op de buitenverpakking de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C aangegeven staan.

Binnen deze periode mag tot 36 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4).

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Het niet-geopende vaccin kan tot 24 uur na verwijdering uit de diepvries bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

Aangeprikte injectieflacons met meerdere doses (Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na het eerste aanprikken (binnen de toegestane gebruiksperiode van respectievelijk 30 dagen of 14 dagen bij 2 °C tot 8 °C en inclusief 24 uur bij 8 °C tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijd en -omstandigheden tijdens het gebruik.

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit en Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

9 maanden bij -50 °C tot -15 °C.

Binnen de periode van 9 maanden kunnen na verwijdering uit de vriezer de voorgevulde spuiten in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen (zie rubriek 6.4).

Chemische en fysische stabiliteit is ook aangetoond voor ongeopende voorgevulde spuiten als ze gedurende 12 maanden zijn bewaard bij -50 °C tot -15 °C, **op voorwaarde dat de voorgevulde spuit eenmaal ontdooid en bewaard bij 2 °C tot 8 °C**, beschermd tegen licht, **binnen maximaal 14 dagen** (in plaats van 30 dagen indien bewaard bij -50 °C tot -15 °C gedurende 9 maanden) **wordt gebruikt**. De totale bewaartijd mag de 12 maanden niet overschrijden.

- Bij verplaatsing van het vaccin voor bewaring bij 2 °C tot 8 °C moet op de buitenverpakking de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C aangegeven staan.

De duur van het vervoer van voorgevulde spuiten wordt beperkt door de duur waarvoor de verzendcontainer is gekwalificeerd.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

Voorgevulde spuiten kunnen tot 24 uur na verwijdering uit de koelkast bewaard worden bij 8 °C tot 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Na ontdooiing bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C) en niet opnieuw invriezen.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Voor bewaarcondities van de injectieflacons met meerdere doses, na eerste opening, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooid injectieflacons met meerdere doses in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooid flacons in vloeibare toestand tot 36 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen injectieflacons niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt.

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit en Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Na ontdooiing bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C) en niet opnieuw invriezen.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C

Indien vervoer bij -50 °C tot -15 °C niet mogelijk is, zijn gegevens beschikbaar die vervoer van één of meer ontdooide voorgevulde spuiten in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen respectievelijk de 30 dagen of 14 dagen houdbaarheid bij 2 °C tot 8 °C). Na ontdooiing en vervoer in vloeibare toestand bij 2 °C tot 8 °C mogen voorgevulde spuiten niet opnieuw worden ingevroren en moeten ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C totdat ze worden gebruikt. De duur van het vervoer van voorgevulde spuiten wordt beperkt door de duur waarvoor de verzendcontainer is gekwalificeerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

2,5 ml dispersie in een injectieflacon met meerdere doses (glas van type 1 of glas van een gelijkwaardige kwaliteit als type 1 of cyclisch olefinopolymeer met barrièrecoating aan de binnenzijde) met een stop (chlorobutylrubber) en blauwe flip-offdop van kunststof met verzegeling (aluminium verzegeling).

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit en Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

0,25 ml of 0,5 ml dispersie in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinopolymeer) met plunjerstop (gecoat broombutylrubber) en een beschermdop (broombutylrubber, zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in een papieren binnenbakje in een doosje of in 1 doorzichtige blisterverpakking met 1 voorgevulde spuit of 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

10 voorgevulde spuiten

Elke voorgevulde spuit bevat 0,25 ml of 0,5 ml, afhankelijk van het gelabelde spuitvolume.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet worden bereid en toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek om de steriliteit van de dispersie te garanderen.

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacons met meerdere doses)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens als er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax LP.8.1 is.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Elke injectieflacon met meerdere doses is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml kunnen worden opgetrokken, afhankelijk van de leeftijd.

Ontdooi elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 8).

Tabel 8. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

Instructies na ontdooien

Onaangeprikte injectieflacon

Maximumtijden

- 30 dagen** Koelkast binnen 9 maanden houdbaarheid 2 ° tot 8 °C
- 24 uur** Koele (of gekoeide) opslag 8 ° tot 25 °C

OF

- 14 dagen** Koelkast binnen 12 maanden houdbaarheid 2 ° tot 8 °C
- 24 uur** Koele (of gekoeide) opslag 8 ° tot 25 °C

Na onttrekking van de eerste dosis

Maximale tijd

19 uur Koelkast of kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.

Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.
De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.

Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen

Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit en Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan één (1) dosis van 0,25 ml of 0,5 ml worden toegediend, afhankelijk van het gelabelde spuitvolume. Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een dosis van 0,25 ml toe te dienen.

Spikevax LP.8.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit (zonder naald) met één dosis van 0,25 ml (25 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA) of 0,5 ml (50 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Ontdooi vóór elk gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte) of in het doosje zelf (tabel 9).

Tabel 9. Ontdooi-instructies voor Spikevax LP.8.1 voorgevulde spuit en doosjes, voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Blisterverpakking of doosje met 1 of 2 voorgevulde spuiten	2 – 8	100	15 – 25	40
Doosje met 10 voorgevulde spuiten	2 – 8	160	15 – 25	80

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax LP.8.1 is.

Hanteringsinstructies voor de Spikevax LP.8.1 voorgevulde spuiten

- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax LP.8.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2021
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof(fen)

ModernaTX, Inc.
One Moderna Way
Norwood, MA 02062
VS

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

Op de gedrukte bijsluiter bij het geneesmiddel moeten de naam en het adres worden vermeld van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van de betreffende partij.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP moet worden ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 2,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram **SARS-CoV-2 JN.1 mRNA**. Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram **SARS-CoV-2 JN.1 mRNA**.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 injectieflacons met meerdere doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

EU/1/20/1507/020 (cyclisch olefinepolymeer)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacon met meerdere doses
2,5 ml

6. OVERIGE



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.
Datum/tijd afgevoerd:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (FLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram
SARS-CoV-2 JN.1 mRNA.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
1 flacon voor eenmalig gebruik
10 flacons voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1507/021

EU/1/20/1507/022

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spikevax JN.1 50 mcg dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Flacon voor eenmalig gebruik
0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPIJT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram **SARS-CoV-2 JN.1 mRNA**.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
1 voorgevulde spuit
10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1507/023 (blisterverpakking van 1)

EU/1/20/1507/024 (blisterverpakking van 10)

EU/1/20/1507/025 (papieren binnenbakje van 1)

EU/1/20/1507/026 (papieren binnenbakje van 10)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spikevax JN.1 50 mcg dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 2,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram **SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA**. Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram **SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA**.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 injectieflacons met meerdere doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid na eerste opening en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

EU/1/20/1507/032 (cyclisch olefinepolymeer)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET MEERDERE DOSES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Injectieflacon met meerdere doses
2,5 ml

6. OVERIGE



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.
Datum/tijd afgevoerd:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPIJT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml. Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram **SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA**.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
1 voorgevulde spuit
10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1507/033 (blisterverpakking van 1)

EU/1/20/1507/034 (blisterverpakking van 10)

EU/1/20/1507/035 (papieren binnenbakje van 1)

EU/1/20/1507/036 (papieren binnenbakje van 10)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spikevax LP.8.1 50 mcg dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (VOORGEVULDE SPIJT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit
COVID-19-mRNA-vaccin

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 0,25 ml. Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram **SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA**.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: SM-102, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
1 voorgevulde spuit
10 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.



Scan hier voor bijsluiter of kijk op www.modernacovid19global.com.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (-50 °C - ≤ -15 °C)

EXP (2-8 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -50 °C tot -15 °C.

Lees de bijsluiters voor de houdbaarheid en voor aanvullende informatie betreffende bewaring.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1507/037 (blisterverpakking van 1)

EU/1/20/1507/038 (blisterverpakking van 10)

EU/1/20/1507/039 (papieren binnenbakje van 1)

EU/1/20/1507/040 (papieren binnenbakje van 10)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spikevax LP.8.1 25 mcg dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin
IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculair gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,25 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit COVID-19-mRNA-vaccin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Spikevax JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Spikevax JN.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Spikevax JN.1 is een vaccin dat wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het wordt gegeven aan volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden. De werkzame stof in Spikevax JN.1 is mRNA die het SARS-CoV-2-spike-eiwit codeert. De mRNA is ingebed in SM-102-lipidenanodeeltjes.

Aangezien Spikevax JN.1 het virus niet bevat, kan het u geen COVID-19 geven.

Hoe werkt het vaccin?

Spikevax JN.1 stimuleert het natuurlijke afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem). Het vaccin werkt door ervoor te zorgen dat het lichaam bescherming (antilichamen) produceert tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Spikevax JN.1 maakt gebruik van een stof die *'messenger ribonucleic acid'* (mRNA, ofwel boodschapper-RNA) heet en die instructies bevat die cellen in het lichaam kunnen gebruiken om het spike-eiwit dat ook op het virus zit, te maken. De cellen maken dan antilichamen aan tegen het spike-eiwit om het virus te helpen bestrijden. Dit draagt bij aan uw bescherming tegen COVID-19.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag dit middel niet toegediend krijgen als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax JN.1 toegediend krijgt als u:

- in het verleden een ernstige, levensbedreigende **allergische** reactie had na injectie van een ander vaccin of nadat u Spikevax had gekregen
- een erg zwakke of niet goed werkend afweersysteem heeft
- u ooit bent flauwgefallen na een injectie met een naald
- een bloedingsstoornis heeft
- hoge koorts of een ernstige infectie heeft; u kunt de vaccinatie echter wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft.
- een ernstige ziekte heeft
- angstgevoelens krijgt door een injectie

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Spikevax (zie rubriek 4).

Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen gezien met een fatale afloop.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax JN.1 krijgt.

Erger worden van klachten van capillaireleksyndroom (CLS)

Na vaccinatie met Spikevax (origineel) zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillaireleksyndroom erger werden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder aanvallen met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat Spikevax JN.1 aan u wordt toegediend.

Duur van de bescherming

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat de extra dosis van Spikevax JN.1 niet iedereen beschermt die het vaccin krijgt. Het is niet bekend hoe lang u beschermd blijft.

Kinderen

Spikevax JN.1 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Spikevax JN.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Spikevax JN.1 kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de werking van Spikevax JN.1.

Personen bij wie het afweersysteem minder goed werkt

De werkzaamheid van Spikevax JN.1 is wellicht lager bij mensen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt. In dergelijke gevallen moet u de fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Daarnaast moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin ontvangt. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het

gebruik van Spikevax JN.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Omdat de twee producten alleen verschillen wat betreft het spike-eiwit in het vaccin, en ze geen klinisch belangrijke verschillen vertonen, kan Spikevax JN.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax JN.1 tijdens het geven van borstvoeding.

Het vaccin zal echter naar verwachting geen invloed hebben op een pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Gegevens van vrouwen die na ontvangst van Spikevax (origineel) borstvoeding gaven, hebben geen risico op bijwerkingen aangetoond bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Spikevax JN.1 kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na de vaccinatie. Wacht totdat de effecten van het vaccin uitgewerkt zijn voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

Spikevax JN.1 bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Tabel 1. Dosering van Spikevax JN.1

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe. Als een kind één eerdere dosis van een Spikevax-vaccin heeft gekregen, dient één dosis Spikevax JN.1 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax JN.1 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
		dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Tabel 2. Dosering van Spikevax JN.1 voor immuungecompromitteerde personen

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschiedte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in een spier (intramusculaire injectie) in uw bovenarm.

Na elke injectie van het vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige minimaal **15 minuten** toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek **dringend** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- Gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- Veranderingen in uw hartslag
- Kortademigheid
- Piepende ademhaling
- Zwelling van lippen, gezicht, of keel
- Netelroos of huiduitslag
- Misselijkheid of braken

- Buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling/gevoeligheid in de oksel
- Verminderde eetlust (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Prikkelbaarheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Hoofdpijn
- Slaperigheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Misselijkheid
- Braken
- Spierpijn, gewrichtspijn en stijfheid
- Pijn of zwelling op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)
- Zich erg moe voelen
- Koude rillingen
- Koorts

Vaak (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Huiduitslag
- Huiduitslag of netelroos op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)

Soms (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeuk op de injectieplaats
- Duizeligheid
- Maagpijn
- Huiduitslag met jeuk en bultjes (netelroos, galbulten) (dit kan optreden vanaf het moment van de injectie en tot ongeveer twee weken na de injectie)

Zelden (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Tijdelijk hangend gezicht aan één kant (bellverlamming)
- Zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij personen die cosmetica-injecties in het gezicht hebben gehad)
- Afgenomen tastzin of gevoeligheid
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)

Zeer zelden (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Frequentie niet bekend

- Ernstige allergische reactie, mogelijk met moeite met ademen (anafylaxie)
- Reactie van verhoogde gevoeligheid of intolerantie van het afweersysteem (overgevoeligheid)
- Een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waarin het vaccin is toegediend
- Hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)
- Uitslag als gevolg van externe prikkels zoals hard wrijven, krabben of druk op de huid (mechanische urticaria)
- Huiduitslag met jeuk en bultjes die langer duurt dan 6 weken (chronische urticaria)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Informatie over opslag, vervaldatum en gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Tabel 3. Samenstelling naar type verpakking

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses	5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside- gemodificeerd) (in SM-102- lipidenanodeeltjes ingebed). Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside- gemodificeerd) (in SM-102- lipidenanodeeltjes ingebed).
Spikevax JN.1 50 mcg dispersie voor injectie	Injectieflacon van 0,5 ml voor eenmalig gebruik	1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside- gemodificeerd) (in SM-102- lipidenanodeeltjes ingebed).
Spikevax JN.1 50 mcg dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
			gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

SARS-CoV-2 JN.1 mRNA is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (JN.1) coderen.

De andere stoffen in dit middel zijn SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino}octanoaat), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3 methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaattrihydraat, sucrose, water voor injecties.

Hoe ziet Spikevax JN.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax JN.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen injectieflacon met meerdere doses met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie

Spikevax JN.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen flacon voor eenmalig gebruik met een rubberen stop en blauwe flip-offdop van kunststof met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootten:

1 flacon voor eenmalig gebruik

10 flacons voor eenmalig gebruik

Elke injectieflacon bevat 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax JN.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinecopolymeer) met plunjerstop en een beschermdop (zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in een papieren binnenbakje in een doosje of in 1 doorzichtige blisterverpakking met 1 voorgevulde spuit of 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

10 voorgevulde spuiten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

Fabrikanten

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen,



of open de URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed worden geregistreerd.

Spikevax JN.1 moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Spikevax JN.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.

Bevroren vaccin

Injectieflacons worden in de vriezer bewaard bij -50 °C tot -15 °C.

Spikevax JN.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacon met meerdere doses met een blauwe flip-offdop)

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen vijf (5) doses (van 0,5 ml) of maximaal tien (10) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax JN.1 is.

Ontdooid vaccin

Het vaccin wordt bevroren of ontdooid verzonden en geleverd. Als het vaccin bevroren is, ontdooi dan elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 4).

Tabel 4. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.

Binnen deze periode mag tot 36 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C.

Instructies na ontdooien

Onaangeprikte injectieflacon

30

dagen

Maximumlijden

Koelkast
binnen 9 maanden
houdbaarheid
2 ° tot 8 °C

24

uur

Koele (of gekoelde)
opslag
8 ° tot 25 °C

OF

14

dagen

Koelkast
binnen 12 maanden
houdbaarheid
2 ° tot 8 °C

24

uur

Koele (of gekoelde)
opslag
8 ° tot 25 °C



Na onttrekking van de eerste dosis

19

uur

Maximale tijd

Koelkast of
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.



Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.

De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.

Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie (flacons voor eenmalig gebruik)

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen. Injectieflacon voorzichtig ronddraaien na ontdooiing en telkens voordat er vaccin wordt opgetrokken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax JN.1 is.

Ontdooid vaccin

Het vaccin wordt bevroren of ontdooid verzonden en geleverd. Als het vaccin bevroren is, ontdooi dan elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies. Elke flacon voor eenmalig gebruik of doos met 1 of 10 flacons moet in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid (tabel 5).

Tabel 5. Ontdooi-instructies voor flacons voor eenmalig gebruik en doosjes, voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd
Injectieflacon voor eenmalig gebruik	2 – 8	45 minuten	15 – 25	15 minuten
Doosje	2 – 8	1 uur 45 minuten	15 – 25	45 minuten

Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.

Binnen deze periode mag tot 36 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C.

Spikevax JN.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan een (1) dosis van 0,5 ml worden toegediend.

Spikevax JN.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (zonder naald) met één dosis van 0,5 ml (50 microgram SARS-CoV-2 JN.1 mRNA) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Tijdens bewaring de blootstelling aan kamerlicht tot een minimum beperken en de blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht vermijden.

Ontdooid vaccin

Het vaccin wordt bevroren of ontdooid verzonden en geleverd. Als het vaccin bevroren is, ontdooi dan vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte) of in het doosje zelf (tabel 6).

Tabel 6. Ontdooi-instructies voor Spikevax JN.1 voorgevulde spuit en doosjes, voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Blisterverpakking of doosje met 1 of 2 voorgevulde spuiten	2 – 8	100	15 – 25	40
Doosje met 10 voorgevulde spuiten	2 – 8	160	15 – 25	80

Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.

De duur van het vervoer van voorgevulde spuiten wordt beperkt door de duur waarvoor de verzendcontainer is gekwalificeerd.

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax JN.1 is.

Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten

- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax JN.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop van de spuit door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.
- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.
- Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dosering en schema

Tabel 7. Toediening van Spikevax JN.1

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe. Als een kind één eerdere dosis Spikevax heeft gekregen, dient één dosis Spikevax JN.1 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax JN.1 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Tabel 8. Dosering van Spikevax JN.1 voor immuungecompromitteerde personen

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder,	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
met of zonder eerdere vaccinatie		

* Gebruik de injectieflacon voor eenmalig gebruik of de voorgevulde spuit niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische respons na de toediening van Spikevax JN.1.

Personen dienen te worden geobserveerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende ten minste 15 minuten na vaccinatie.

Spikevax (met inbegrip van de variantformuleringen) mag gelijktijdig worden toegediend met influenzavaccins (standaard en hoge dosis) en met subunit-vaccin voor herpes zoster (gordelroos).

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Spikevax JN.1 mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspiër van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

Injectieflacons met meerdere doses

Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit

het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



Voorgevulde spuiten

Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner). Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop. Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening. Dien de gehele dosis intramusculair toe. Werp de spuit na gebruik weg. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit COVID-19-mRNA-vaccin

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Spikevax LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Spikevax LP.8.1 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Spikevax LP.8.1 is een vaccin dat wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het wordt gegeven aan volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden. De werkzame stof in Spikevax LP.8.1 is mRNA die het SARS-CoV-2-spike-eiwit codeert. De mRNA is ingebed in SM-102-lipidenanodeeltjes.

Aangezien Spikevax LP.8.1 het virus niet bevat, kan het u geen COVID-19 geven.

Hoe werkt het vaccin?

Spikevax LP.8.1 stimuleert het natuurlijke afweersysteem van het lichaam (immuunsysteem). Het vaccin werkt door ervoor te zorgen dat het lichaam bescherming (antilichamen) produceert tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Spikevax LP.8.1 maakt gebruik van een stof die *'messenger ribonucleic acid'* (mRNA, ofwel boodschapper-RNA) heet en die instructies bevat die cellen in het lichaam kunnen gebruiken om het spike-eiwit dat ook op het virus zit, te maken. De cellen maken dan antilichamen aan tegen het spike-eiwit om het virus te helpen bestrijden. Dit draagt bij aan uw bescherming tegen COVID-19.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag dit middel niet toegediend krijgen als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax LP.8.1 toegediend krijgt als u:

- in het verleden een ernstige, levensbedreigende **allergische** reactie had na injectie van een ander vaccin of nadat u Spikevax had gekregen
- een erg zwakke of niet goed werkend afweersysteem heeft
- u ooit bent flauwgevallen na een injectie met een naald
- een bloedingsstoornis heeft
- hoge koorts of een ernstige infectie heeft; u kunt de vaccinatie echter wel krijgen als u lichte koorts of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, heeft.
- een ernstige ziekte heeft
- angstgevoelens krijgt door een injectie

Er is een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met Spikevax (zie rubriek 4).

Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen bij jongens en jonge mannen, en vaker na de tweede dosis vergeleken met de eerste dosis.

De meeste gevallen van myocarditis en pericarditis herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning door intensieve zorg nodig en er zijn gevallen gezien met een fatale afloop.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen indien deze optreden.

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Spikevax LP.8.1 krijgt.

Erger worden van klachten van capillaireleksyndroom (CLS)

Na vaccinatie met Spikevax (origineel) zijn enkele gevallen gemeld waarbij de klachten van capillaireleksyndroom erger werden (hierdoor gaat er vloeistof lekken uit kleine bloedvaten [capillairen]). Hierdoor kunt u last krijgen van: snel opkomende zwelling van de armen en benen, plotselinge gewichtstoename en een flauw gevoel, lage bloeddruk). Heeft u eerder aanvallen met klachten van CLS gehad? Neem dan contact op met een arts voordat Spikevax LP.8.1 aan u wordt toegediend.

Duur van de bescherming

Zoals met elk vaccin is het mogelijk dat de extra dosis van Spikevax LP.8.1 niet iedereen beschermt die het vaccin krijgt. Het is niet bekend hoe lang u beschermd blijft.

Kinderen

Spikevax LP.8.1 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Spikevax LP.8.1 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Spikevax LP.8.1 kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de werking van Spikevax LP.8.1.

Personen bij wie het afweersysteem minder goed werkt

De werkzaamheid van Spikevax LP.8.1 is wellicht lager bij mensen bij wie het afweersysteem van het lichaam minder goed werkt. In dergelijke gevallen moet u de fysieke voorzorgsmaatregelen blijven toepassen om COVID-19 te helpen vermijden. Daarnaast moeten uw nauwe contacten zoals gebruikelijk gevaccineerd zijn. U moet de gepaste persoonlijke aanbevelingen met uw arts bespreken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit vaccin ontvangt. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het

gebruik van Spikevax LP.8.1 tijdens de zwangerschap. Uit een grote hoeveelheid informatie over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met Spikevax (origineel) blijkt echter geen negatieve effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby. Hoewel informatie over effecten op de zwangerschap of de pasgeborene baby na vaccinatie in het eerste trimester beperkt is, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. Omdat de twee producten alleen verschillen wat betreft het spike-eiwit in het vaccin, en ze geen klinisch belangrijke verschillen vertonen, kan Spikevax LP.8.1 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Spikevax LP.8.1 tijdens het geven van borstvoeding.

Het vaccin zal echter naar verwachting geen invloed hebben op een pasgeborene/baby die borstvoeding krijgt. Gegevens van vrouwen die na ontvangst van Spikevax (origineel) borstvoeding gaven, hebben geen risico op bijwerkingen aangetoond bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen. Spikevax LP.8.1 kan worden toegediend tijdens borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na de vaccinatie. Wacht totdat de effecten van het vaccin uitgewerkt zijn voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

Spikevax LP.8.1 bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Tabel 1. Dosering van Spikevax LP.8.1

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe. Als een kind één eerdere dosis van een Spikevax-vaccin heeft gekregen, dient één dosis Spikevax LP.8.1 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax LP.8.1 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
		dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

* Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Tabel 2. Dosering van Spikevax LP.8.1 voor immuungecompromitteerde personen

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

* Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin toedienen in een spier (intramusculaire injectie) in uw bovenarm.

Na elke injectie van het vaccin zal uw arts, apotheker of verpleegkundige minimaal **15 minuten** toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek **dringend** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- Gevoel van zwakte of licht gevoel in het hoofd
- Veranderingen in uw hartslag
- Kortademigheid
- Piepende ademhaling
- Zwelling van lippen, gezicht, of keel
- Netelroos of huiduitslag
- Misselijkheid of braken
- Buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Zwelling/gevoeligheid in de oksel
- Verminderde eetlust (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Prikkelbaarheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Hoofdpijn
- Slaperigheid (waargenomen bij personen van 6 maanden tot en met 5 jaar)
- Misselijkheid
- Braken
- Spierpijn, gewrichtspijn en stijfheid
- Pijn of zwelling op de plaats van de injectie
- Roodheid op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)
- Zich erg moe voelen
- Koude rillingen
- Koorts

Vaak (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Huiduitslag
- Huiduitslag of netelroos op de plaats van de injectie (soms treedt dit pas op na ongeveer 9 tot 11 dagen na de injectie)

Soms (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeuk op de injectieplaats
- Duizeligheid
- Maagpijn
- Huiduitslag met jeuk en bultjes (netelroos, galbulten) (dit kan optreden vanaf het moment van de injectie en tot ongeveer twee weken na de injectie)

Zelden (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Tijdelijk hangend gezicht aan één kant (bellverlamming)
- Zwelling van het gezicht (zwelling van het gezicht kan optreden bij personen die cosmetica-injecties in het gezicht hebben gehad)
- Afgenomen tastzin of gevoeligheid
- Ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)

Zeer zelden (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Ontsteking van de hartspeer (myocarditis) of ontsteking van het hartzakje (pericarditis) die kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Frequentie niet bekend

- Ernstige allergische reactie, mogelijk met moeite met ademen (anafylaxie)
- Reactie van verhoogde gevoeligheid of intolerantie van het afweersysteem (overgevoeligheid)
- Een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als een schietschijf met een donkerrood centrum omgeven door blekere rode ringen (erythema multiforme)
- Uitgebreide zwelling van de arm of het been waarin het vaccin is toegediend
- Hevige menstruele bloedingen (de meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn)
- Uitslag als gevolg van externe prikkels zoals hard wrijven, krabben of druk op de huid (mechanische urticaria)
- Huiduitslag met jeuk en bultjes die langer duurt dan 6 weken (chronische urticaria)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Informatie over opslag, vervaldatum en gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Tabel 3. Samenstelling naar type verpakking

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie	Injectieflacon van 2,5 ml met meerdere doses	5 doses van 0,5 ml of maximaal 10 doses van 0,25 ml	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA- vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed). Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA- vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).
Spikevax LP.8.1 50 mcg dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0,5 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,5 ml) bevat 50 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA- vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Sterkte	Verpakking	Dosis (doses)	Samenstelling
Spikevax LP.8.1 25 mcg dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit	Voorgevulde spuit	1 dosis van 0.25 ml Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	Eén dosis (0,25 ml) bevat 25 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA, een mRNA-vaccin tegen COVID-19 (nucleoside-gemodificeerd) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro* transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (LP.8.1) coderen.

De andere stoffen in dit middel zijn SM-102 (heptadecaan-9-yl 8-{{(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino}octanoaat), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3 methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), trometamol, trometamolhydrochloride, azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sucrose, water voor injecties.

Hoe ziet Spikevax LP.8.1 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie

Spikevax LP.8.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een glazen injectieflacon met meerdere doses met een rubberen stop en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses. Elke injectieflacon bevat 2,5 ml.

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit en Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

Spikevax LP.8.1 is een witte tot gebroken witte dispersie geleverd in een voorgevulde spuit (cyclisch olefinecopolymeer) met plunjerstop en een beschermdop (zonder naald).

De voorgevulde spuiten zijn verpakt in een papieren binnenbakje in een doosje of in 1 doorzichtige blisterverpakking met 1 voorgevulde spuit of 5 doorzichtige blisterverpakkingen met 2 voorgevulde spuiten per verpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde spuit

10 voorgevulde spuiten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.

C/ Julián Camarillo nº 31

28037 Madrid

Spanje

Fabrikanten

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen,



of open de URL <https://www.ModernaCovid19Global.com>

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed worden geregistreerd.

Spikevax LP.8.1 moet worden toegediend door een daartoe opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Niet schudden of verdunnen.

Het vaccin moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Spikevax LP.8.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.

Bevroren vaccin

Injectieflacons worden in de vriezer bewaard bij -50 °C tot -15 °C.

Spikevax LP.8.1 0,1 mg/ml dispersie voor injectie (injectieflacon met meerdere doses met een blauwe flip-offdop)

Uit elke injectieflacon met meerdere doses kunnen vijf (5) doses (van 0,5 ml) of maximaal tien (10) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken.

Controleer of de flacon over een blauwe flip-offdop beschikt en of de productnaam Spikevax LP.8.1 is.

Ontdooid vaccin

Het vaccin wordt bevroren of ontdooid verzonden en geleverd. Als het vaccin bevroren is, ontdooi dan elke injectieflacon met meerdere doses vóór gebruik volgens onderstaande instructies (tabel 4).

Tabel 4. Ontdooi-instructies voor injectieflacons met meerdere doses voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast)	Ontdooi-tijd	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur)	Ontdooitijd
Injectieflacon met meerdere doses	2 °C-8 °C	2 uur en 30 minuten	15 °C-25 °C	1 uur

Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.

Binnen deze periode mag tot 36 uur worden besteed aan vervoer bij 2 °C tot 8 °C.

Instructies na ontdooien

Onaangeprikte injectieflacon

30

dagen

Maximumtijden

Koelkast
binnen 9 maanden
houdbaarheid
2 ° tot 8 °C

24

uur

Koele (of gekoelde)
opslag
8 ° tot 25 °C

OF

Koelkast
binnen 12 maanden
houdbaarheid
2 ° tot 8 °C

14

dagen

Koele (of gekoelde)
opslag
8 ° tot 25 °C



Na onttrekking van de eerste dosis

19

uur

Maximale tijd

Koelkast of
kamertemperatuur

De injectieflacon moet tussen 2 °C en 25 °C worden gehouden. Datum en tijd voor het afvoeren noteren op het etiket van de injectieflacon.

Gooi de aangeprikte injectieflacon na 19 uur weg.



Onttrek elke vaccindosis aan de injectieflacon met een nieuwe steriele naald en spuit voor elke injectie om overdracht van besmettelijke stoffen van de ene persoon op de andere te voorkomen.

De dosis in de spuit moet onmiddellijk worden gebruikt.

Zodra de injectieflacon is aangeprikt om de eerste dosis op te trekken, moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt en na 19 uur worden weggegooid.

Een eventueel ongebruikt vaccin of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.

NOOIT het ontdooide vaccin opnieuw invriezen

Spikevax LP.8.1 50 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit en Spikevax LP.8.1 25 microgram dispersie voor injectie in een voorgevulde spuit

De inhoud van de voorgevulde spuit niet schudden of verdunnen.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

Met elke voorgevulde spuit kan een (1) dosis van 0,25 ml of 0,5 ml worden toegediend, afhankelijk van gelabeld spuitvolume. Gebruik de spuit van 0,5 ml niet om een dosis van 0,25 ml toe te dienen.

Spikevax LP.8.1 wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (zonder naald) met één dosis van 0,25 ml (25 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA) of 0,5 ml (50 microgram SARS-CoV-2 LP.8.1 mRNA) mRNA en moet voorafgaand aan toediening worden ontdooid.

Tijdens bewaring de blootstelling aan kamerlicht tot een minimum beperken en de blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht vermijden.

Ontdooid vaccin

Het vaccin wordt bevroren of ontdooid verzonden en geleverd. Als het vaccin bevroren is, ontdooi dan vóór gebruik elke voorgevulde spuit volgens onderstaande instructies. De spuiten moeten in de koelkast of bij kamertemperatuur worden ontdooid in de blisterverpakkingen (elke blisterverpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten, afhankelijk van de verpakkingsgrootte) of in het doosje zelf (tabel 5).

Tabel 5. Ontdooi-instructies voor Spikevax LP.8.1 voorgevulde spuiten en doosjes, voorafgaand aan gebruik

Configuratie	Ontdooi-instructies en ontdooitijd			
	Ontdooi-temperatuur (in een koelkast) (°C)	Ontdooitijd (minuten)	Ontdooi-temperatuur (bij kamertemperatuur) (°C)	Ontdooitijd (minuten)
Blisterverpakking of doosje met 1 of 2 voorgevulde spuiten	2 – 8	100	15 – 25	40
Doosje met 10 voorgevulde spuiten	2 – 8	160	15 – 25	80

Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Bij de uiterste gebruiksdatum op de buitenverpakking moet de nieuwe weggooidatum bij 2 °C tot 8 °C worden aangegeven.

De duur van het vervoer van voorgevulde spuiten wordt beperkt door de duur waarvoor de verzendcontainer is gekwalificeerd.

Controleer of de productnaam van de voorgevulde spuit Spikevax LP.8.1 is.

Hanteringsinstructies voor de voorgevulde spuiten

- Niet schudden.
- De voorgevulde spuit moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.
- Spikevax LP.8.1 is een witte tot gebroken witte dispersie. Er kunnen witte of doorschijnende productgerelateerde deeltjes in zitten. Niet toedienen als het vaccin verkleurd is of andersoortige deeltjes bevat.
- Naalden zijn niet inbegrepen in de dozen met voorgevulde spuiten.
- Gebruik een steriele naald van de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner).
- Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop van de spuit door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop.

- Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit.
- Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening.
- Dien de gehele dosis intramusculair toe.
- Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Dosering en schema

Tabel 6. Toediening van Spikevax LP.8.1

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie en geen bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Dien de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe. Als een kind één eerdere dosis Spikevax heeft gekregen, dient één dosis Spikevax LP.8.1 te worden toegediend om de reeks met twee doses te voltooien.
Kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie of bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Spikevax LP.8.1 dient ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.
Kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	
Personen van 65 jaar en ouder	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	Eén extra dosis kan ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

* Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Tabel 7. Dosering van Spikevax LP.8.1 voor immuuncompromitteerde personen

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuuncompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, zonder eerdere vaccinatie	Twee doses van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een derde dosis bij ernstig immuuncompromitteerden mag ten minste 28 dagen na de tweede dosis worden toegediend.

Leeftijd(en)	Dosis	Extra aanbevelingen
Immuungecompromitteerde kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar, met eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	Een extra leeftijdsgeschikte dosis of doses mag/mogen naar oordeel van de zorgverlener ten minste 2 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerden, rekening houdend met de klinische omstandigheden van de persoon.
Immuungecompromitteerde kinderen van 5 jaar tot en met 11 jaar, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,25 ml, intramusculair toegediend*	
Immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder, met of zonder eerdere vaccinatie	Eén dosis van 0,5 ml, intramusculair toegediend	

* Gebruik de voorgevulde spuit van 0,5 ml niet om een gedeeltelijk volume van 0,25 ml toe te dienen.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd onmiddellijk beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische respons na de toediening van Spikevax LP.8.1.

Personen dienen te worden geobserveerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende ten minste 15 minuten na vaccinatie.

Spikevax (met inbegrip van de variantformuleringen) mag gelijktijdig worden toegediend met influenzavaccins (standaard en hoge dosis) en met subunit-vaccin voor herpes zoster (gordelroos).

Verschillende injecteerbare vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Spikevax LP.8.1 mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltapier van de bovenarm heeft de voorkeur. Dit vaccin niet intraveneus, subcutaan of intradermaal toedienen.

Injectieflacons met meerdere doses

Toediening

Draai de injectieflacon voorzichtig rond na het ontdooien en vóór elke onttrekking. Het vaccin is klaar voor gebruik nadat het is ontdooid. **Niet schudden of verdunnen.**

Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

- te bevestigen dat de vloeistof **wit tot gebroken wit** van kleur is in zowel de injectieflacon als de spuit
- het spuitvolume te controleren

Het vaccin kan witte of doorzichtige productgerelateerde deeltjes bevatten.

Als de dosering onjuist is of verkleuring en andere deeltjes aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.



Voorgevulde spuit

Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor intramusculaire injectie (21 gauge of dunner). Houd de beschermdop rechtop, verwijder de beschermdop door de dop tegen de klok in te draaien tot de beschermdop loskomt. Verwijder de beschermdop met een langzame, gestage beweging. Trek tijdens het draaien niet aan de beschermdop. Bevestig de naald door deze met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Haal de dop van de naald wanneer u klaar bent voor de toediening. Dien de gehele dosis intramusculair toe. Werp de spuit na gebruik weg. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.