

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN



rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spikevax, dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met meerdere doses die 10 doses van 0,5 ml of maximaal 20 doses van 0,25 ml bevat.

Eén dosis (0,5 ml) bevat 100 microgram boodschapper-RNA (mRNA) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Eén dosis (0,25 ml) bevat 50 microgram boodschapper-RNA (mRNA) (in SM-102-lipidenanodeeltjes ingebed).

Enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA) geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen en in lipidenanodeeltjes zijn ingebed.

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 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 12 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire reeks

Personen van 12 jaar en ouder

Spikevax wordt toegediend in een kuur met 2 (twee) doses van 100 microgram (van 0,5 ml). Het wordt aanbevolen de tweede dosis 28 dagen na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Boosterdosis

Personen van 18 jaar en ouder

Er kan ten minste 6 maanden na de tweede dosis een boosterdosis (0,25 ml, met 50 microgram mRNA, de helft van een dosis uit de primaire reeks) Spikevax intramusculair worden toegediend bij personen

van 18 jaar en ouder. De beslissing wanneer en bij wie een derde dosis Spikevax moet worden toegediend, dient te worden genomen op basis van de beschikbare gegevens over vaccinwerkzaamheid, rekening houdend met beperkte veiligheidsgegevens (zie rubriek 4.4. en 5.1).

De verwisselbaarheid van Spikevax met andere COVID-19-vaccins om de primaire vaccinatietrouw of de boosterdosering (0,25 ml, 50 microgram) te voltooien is niet vastgesteld. Personen die één dosis Spikevax (0,5 ml, 100 microgram) hebben gekregen, moeten een tweede dosis Spikevax (0,5 ml, 100 microgram) krijgen om de primaire vaccinatietrouw te voltooien.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kan ten minste 28 dagen na de tweede dosis een derde dosis (0,5 ml, 100 microgram) worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Spikevax bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

Het vaccin moet intramusculair worden toegediend. De deltaspier 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 ontdoien, 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 hulpstoffen.

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. De tweede dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na de eerste dosis van Spikevax.

Myocarditis en pericarditis

Zeer zeldzame gevallen van myocarditis en pericarditis zijn waargenomen na vaccinatie met Spikevax. Deze gevallen deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen na vaccinatie, vaker na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongere mannen. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het verloop van myocarditis en pericarditis na vaccinatie niet verschilt van die van myocarditis of pericarditis in het algemeen.

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) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

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

Het risico op myocarditis na een derde dosis (0,5 ml, 100 microgram) of booster dosis (0,25 ml, 50 microgram) Spikevax is nog niet gekarakteriseerd.

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 laaggradige 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.

Immuungecompromitteerde personen

De doeltreffendheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De doeltreffendheid van Spikevax kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

De aanbeveling om een derde dosis (0,5 ml) te overwegen bij ernstig immuungecompromitteerde personen (zie rubriek 4.2) is gebaseerd op beperkt serologisch bewijs bij patiënten die immuungecompromitteerd waren na solide orgaantransplantatie.

Duur van de bescherming

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

Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

Mogelijk is men pas volledig beschermd 14 dagen na de tweede dosis. Zoals bij elke vaccinatie biedt vaccinatie met Spikevax mogelijk niet aan alle ontvangers van het vaccin bescherming.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Spikevax met andere vaccins is niet bestudeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Spikevax bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Toediening van Spikevax tijdens de zwangerschap mag uitsluitend worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen mogelijk risico voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of Spikevax wordt uitgescheiden in moedermelk.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten gerelateerd aan toxiciteit voor de voortplanting (zie rubriek 5.3).

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

Spikevax 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

Deelnemers van 18 jaar en ouder

De veiligheid van Spikevax werd geëvalueerd in een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind wetenschappelijk fase 3-onderzoek in de Verenigde Staten met 30.351 deelnemers vanaf 18 jaar oud die ten minste één dosis van Spikevax (n=15.185) of de placebo (n=15.166) hadden gekregen (NCT04470427). Op datum van de 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 pijn op de injectieplaats (92%), vermoeidheid (70%), hoofdpijn (64,7%), myalgie (61,5%), artralgie (46,4%), koude rillingen (45,4%), misselijkheid/braken (23%), axillaire zwelling/gevoeligheid (19,8%), koorts (15,5%), zwelling op de 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 axillaire zwelling/gevoeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, koude rillingen, misselijkheid/braken en koorts was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot <65 dan bij volwassenen >65 jaar en ouder. Lokale en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

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

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

Deelnemers van 18 jaar en ouder (boosterdosis)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosis Spikevax worden beoordeeld in een lopend, 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 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.

Overzichtstabel van bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postautorisatieonderzoek bij personen van 12 jaar en ouder

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven, is gebaseerd op gegevens die gegenereerd zijn in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 30.351 volwassenen ≥ 18 jaar, een ander placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 3.726 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar en de ervaring na het in de handel brengen.

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

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
- 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 1).

Tabel 1: Bijwerkingen van Spikevax uit klinische onderzoeken en postautorisatieonderzoek bij personen van 12 jaar en ouder

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
-----------------------------	------------	----------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Lymfadenopathie *
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Acute perifere gelaatsparalyse**
Hartaandoeningen	Niet bekend	Myocarditis Pericarditis Hypo-esthesie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid/braken
	Vaak	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag
	Niet bekend	Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Myalgie Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn op de injectieplaats Vermoeidheid Koude rillingen Koorts Zwelling op de injectieplaats
	Vaak	Erytheem op de injectieplaats Urticaria op de injectieplaats Uitslag op de injectieplaats Vertraagde reactie op de injectieplaats***
	Soms	Pruritus op de injectieplaats
	Zelden	Gezwellen gezicht****

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

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

***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 zwelling in het gezicht 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 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.

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

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccin, overige virale vaccins; ATC-code: J07BX03

Werkingsmechanisme

Spikevax bevat in lipidenanodeeltjes ingebed in mRNA. Het mRNA codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2 over de hele lengte, gemodificeerd met 2 prolinesubstituties binnen het heptadherhaling-1-domein (S-2P) om het spike-eiwit te stabiliseren in een prefusiebevestiging. 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 respons uit van zowel T- als B-cellen om functionele, neutraliserende antilichamen te genereren, die kunnen bijdragen aan bescherming tegen COVID-19.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen

Het onderzoek onder volwassenen was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, wetenschappelijk fase 3-onderzoek (NCT04470427) waarbij personen waren uitgesloten die immuungecompromitteerd 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. Deelnemers moesten ook een minimumperiode van 3 maanden in acht nemen na ontvangst van bloed-/plasmaproducten of immunoglobulinen voorafgaand aan het onderzoek om in aanmerking te komen voor ontvangst van de placebo of Spikevax.

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 (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 geschillencommissie. Tabel 2 toont de algemene doeltreffendheid van het vaccin en de doeltreffendheid voor de belangrijkste leeftijdsgroepen.

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

Leeftijd-	Spikevax	Placebo	
-----------	----------	---------	--

groep (jaar)	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	% werkzaamheid van vaccin (95%- BI)*
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 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 voor preventie van COVID-19, ongeacht eerdere SARS-CoV-2-infectie (bepaald op baseline door serologie en diepe neuswisser) vanaf 14 dagen na dosis 2 was 93,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 88,6; 96,5%).

Subgroepanalyses van het primaire eindpunt van doeltreffendheid toonden daarnaast vergelijkbare doeltreffendheidspuntschattingen over de geslachten en etnische groepen heen en bij deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met hoog risico op ernstige COVID-19.

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

Het onderzoek onder adolescenten is een lopend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemerblind, wetenschappelijk fase 2/3-onderzoek (NCT04649151) ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en werkzaamheid van Spikevax bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar. Deelnemers met een bekende voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie werden uitgesloten uit het onderzoek. In totaal werden 3.732 deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 2 doses Spikevax 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 (n=2.139) dan wel placebo (n=1.042) kregen en een negatieve baselinestatus hadden voor SARS-CoV-2 in de per-protocolgroep. Er bestonden tussen de deelnemers die Spikevax 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-groep en 4 symptomatische COVID-19-gevallen in de placebogroep.

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

Er werd een niet-inferioriteitsanalyse uitgevoerd ter evaluatie van de 50%-titers van neutraliserende antilichamen voor SARS-CoV-2 en seroresponspercentages 28 dagen na dosis 2 in de per-protocolsubgroepen, voor immunogeniciteit van adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=340) in het onderzoek onder adolescenten en van deelnemers in de leeftijd van 18 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 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-seroresponspercentageverschil > -10%) werd voldaan.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na boosterdosering (0,25 ml, 50 microgram)

De veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van een boosterdosering Spikevax worden beoordeeld in een lopend, 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 in de primaire vaccinreeks. In een open-labelfase van dit onderzoek ontvingen 149 van die deelnemers (per-protocolset) een enkele boosterdosering (0,25 ml, 50 microgram), ten minste 6 maanden na ontvangst van de tweede dosis in de primaire reeks. Van een enkele boosterdosering (0,25 ml, 50 microgram) werd aangetoond dat die leidde tot een geometrische 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 boosterdosering. 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 boosterdosering.

Oudere patiënten

Spikevax werd beoordeeld bij personen van 12 jaar en ouder, met inbegrip van 3.527 patiënten van 65 jaar en ouder. De werkzaamheid van het COVID-19 vaccin Moderna 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 in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke vergunning

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

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 voor 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

Genotoxiciteitonderzoeken 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.

Toxiciteit voor de voortplanting

In een onderzoek naar toxiciteit voor de ontwikkeling is 0,2 ml van een vaccinformulering met dezelfde hoeveelheid mRNA (100 mcg) en andere ingrediënten van een enkele dosis voor mensen van Spikevax intramusculair toegediend aan vrouwtjesratten bij vier gelegenheden: 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-vaccin via de placenta of moedermelk zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lipide 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
Acetisch zuur
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

7 maanden bij -25 °C tot -15 °C.

Het niet-geopende vaccin kan in de koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht, gedurende maximaal 30 dagen. Binnen deze periode mag tot 12 uur worden besteed aan vervoer.

Eenmaal ontdooid, het vaccin niet opnieuw invriezen.

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

Doorboorde flacon

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 19 uur bij 2 °C tot 25 °C na de eerste doorboring (binnen de toegestane gebruikperiode van 30 dagen bij 2 °C tot 8 °C en 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ingevroren bewaren tussen -25 °C tot -15 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Niet bewaren op droog ijs of onder -50 °C.

Voor bewaarcondities na ontdooiing en eerste opening, zie rubriek 6.3.

Vervoer van ontdooide flacons in vloeibare toestand van 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 12 uur bij 2 °C tot 8 °C ondersteunen (binnen de 30 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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml dispersie in een injectieflacon (glas van type 1 of gelijkwaardig) met een stop (chlorobutylrubber) en flip-offkapje van kunststof met verzegeling (van aluminium).

Elke flacon bevat 5 ml.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons met meerdere doses

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.

Eenmaal ontdooid is het vaccin klaar voor gebruik.

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

De flacons met Spikevax bevatten meerdere doses.

Uit elke injectieflacon kunnen tien (10) doses (van 0,5 ml) of maximaal twintig (20) doses (van 0,25 ml) worden opgetrokken.

De stop bij voorkeur telkens op een andere plaats doorprikken. De flacon niet vaker dan 20 keer aanprikken.

Elke injectieflacon is een beetje overvuld om ervoor te zorgen dat 10 doses van 0,5 ml of maximaal 20 doses van 0,25 ml toegediend kunnen worden.

Ontdooide injectieflacons en gevulde spuiten kunnen worden gehanteerd in omstandigheden met kamerlicht.

Bevroren opslag

Bewaren in de diepvries tussen
-25 °C en -15 °C.

Niet bewaren op droogijs of beneden -50 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter
bescherming tegen licht.



Ontdooi elke injectieflacon vóór gebruik

Afbeeldingen injectieflacon uitsluitend ter illustratie

2 uur en 30 minuten in de koelkast

2 ° tot 8 °C
(binnen de
houdbaarheid
van 30 dagen bij
2 °C tot 8 °C)



OF

1 uur bij kamertemperatuur

15 ° tot 25 °C



Laat de injectieflacon minimaal 15 minuten bij
kamertemperatuur slaan voordat u de injectie toedient

Instructies na ontdooien

Onaangeprikte injectieflacon

Maximumentijden

30
dagen

Koelkast

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.

NOOI het ontdooide vaccin opnieuw invriezen

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.**

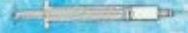
Inspecteer vóór de injectie elke dosis om:

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.



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

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza 30
28010 Madrid
Spanje

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

EU/1/20/1507/001

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: 04 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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