ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile.
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5: composizione qualitativa e quantitativa

Dosaggio	**Contenitore**	**Dose(i)**	**Composizione per dose**
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose da 2,5 mL (capsula di chiusura rimovibile blu)	5 dosi da 0,5 mL ciascuna	Una dose (0,5 mL) contiene 25 microgrammi di elasomeran e 25 microgrammi di davesomeran, un vaccino a mRNA anti-COVID 19 (inseriti in nanoparticelle lipidiche).

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

Davesomeran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) del SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5). Le proteine S delle varianti SARS-CoV-2 Omicron BA.4 e BA.5 sono identiche.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni che hanno precedentemente ricevuto almeno un ciclo vaccinale primario contro COVID-19 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 è di 0,5 mL somministrata per via intramuscolare.

Deve essere rispettato un intervallo di almeno 3 mesi tra la somministrazione di Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 è indicato solo per i soggetti che hanno precedentemente ricevuto almeno un ciclo vaccinale primario contro COVID-19.

Per informazioni sul ciclo vaccinale primario a partire dai 12 anni di età, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Spikevax 0,2 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità e anafilassi

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

A seguito della vaccinazione si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti. Coloro che manifestano una reazione anafilattica in seguito a una dose precedente di Spikevax (Original) non devono ricevere dosi successive di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Spikevax (Original) esiste un maggiore rischio di sviluppare miocardite e pericardite.

Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni dalla vaccinazione. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose rispetto alla prima dose, e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). Il profilo di rischio sembra simile per la seconda e la terza dose.

I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Reazioni associate all'ansia

In relazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni associate all'ansia, tra cui reazione vasovagale (sincope), iperventilazione o reazioni associate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare

Sono stati segnalati alcuni casi di riacutizzazioni della sindrome da perdita capillare (CLS) nei primi giorni dopo la vaccinazione con Spikevax (Original). Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza dei segni e dei sintomi della CLS per riconoscere e trattare tempestivamente tale condizione. Nei soggetti con anamnesi di CLS, la pianificazione della vaccinazione deve essere effettuata in collaborazione con esperti medici competenti.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, inclusi coloro che ricevono terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 può risultare diminuita nei soggetti immunocompromessi.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota ed è ancora in fase di determinazione tramite studi clinici in corso.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 potrebbe non proteggere tutti coloro che ricevono il vaccino.

Eccipienti con effetti noti

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,5 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi alll'uso di Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 in gravidanza non sono ancora disponibili.
Tuttavia, un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate con Spikevax (Original) durante il secondo e terzo trimestre di gestazione non ha indicato un aumento di esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati sugli esiti in gravidanza dopo la somministrazione del vaccino durante il primo trimestre di gestazione siano attualmente limitati, non è stato osservato un aumento del rischio di aborti spontanei. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Poiché le differenze tra Spikevax (Original) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 si limitano alla sequenza della proteina spike, e non vi sono differenze clinicamente importanti in termini di reattogenicità, Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a Spikevax di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne che hanno allattato al seno dopo la vaccinazione con Spikevax (Original) non hanno indicato effetti avversi sui neonati/lattanti. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 può essere usato durante l'allattamento.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA. 4-5 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia alcuni degli effetti elencati al paragrafo 4.8 possono alterare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni
La sicurezza di Spikevax (Original) è stata valutata in uno studio clinico in corso di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco condotto negli Stati Uniti su 30 351 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (Original) (n=15 185) o placebo (n=15 166) (NCT04470427). Al momento della vaccinazione l'età media della popolazione era di 52 anni (range 18-95); 22 831 (75,2%) partecipanti erano di età compresa tra 18 e 64 anni e 7 520 (24,8%) partecipanti erano di età pari o superiore a 65 anni.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state: dolore in sede di iniezione (92%), stanchezza (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), brividi (45,4%), nausea/vomito (23%), tumefazione/dolorabilità ascellare (19,8%), febbre (15,5%), tumefazione (14,7%) e arrossamento (10%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sono state normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata.

Complessivamente, l'incidenza di alcune reazioni avverse è stata più elevata nelle fasce di età inferiore: l'incidenza di tumefazione/dolorabilità ascellare, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito e febbre è stata maggiore negli adulti di età compresa tra 18 e <65 anni rispetto a quelli di età ≥65 anni. Le reazioni avverse sistemiche e locali sono state segnalate più frequentemente dopo la Dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1.

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

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

Bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni
I dati di sicurezza per Spikevax (Original) nei bambini sono stati acquisiti da uno studio clinico in corso di fase 2/3, diviso in due parti, randomizzato, con osservatore in cieco, condotto negli Stati Uniti e in Canada (NCT04796896). La prima parte dello studio, una fase in aperto di valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità e di determinazione della dose, ha incluso 380 partecipanti di età compresa tra 6 anni e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose (0,25 mL) di Spikevax (Original). La seconda parte è una fase controllata con placebo volta a valutare la sicurezza in cui sono stati inclusi 4 016 partecipanti di età compresa tra 6 anni e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose (0,25 mL) di Spikevax (Original) (n=3 012) o placebo (n=1 004). Nessun partecipante della prima parte ha partecipato anche alla seconda parte. Le caratteristiche demografiche dei partecipanti che hanno ricevuto Spikevax (Original) e di coloro che hanno ricevuto il placebo erano simili.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni
Negli Stati Uniti e in Canada è stato condotto uno studio clinico tuttora in corso di fase 2/3 randomizzato, controllato con placebo, in cieco per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (Original). Questo studio ha coinvolto 10 390 partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 11 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n=7 798) o placebo (n=2 592).

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

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

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

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

<u>Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in bambini e soggetti di età pari o superiore a 6 mesi</u>

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati ottenuti da vari studi clinici controllati con placebo:
- 30 351 adulti di età ≥18 anni
- 3 726 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
- 4 002 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni
- 6 388 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni
- e dall'esperienza post-marketing.

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

molto comune (≥1/10)
comune (≥1/100, <1/10)
non comune (≥1/1 000, <1/100)
raro (≥1/10 000, <1/1 000)
molto raro (<1/10 000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

All’interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente (Tabella 2).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici condotti su Spikevax (Original) e dall’esperienza post-autorizzativa in bambini e soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		sede di iniezione#
	Non comune	Prurito in sede di iniezione
	Raro	Tumefazione del viso♠
	Non nota	Gonfiore esteso dell'arto vaccinato

*La linfoadenopatia è stata rilevata come linfoadenopatia ascellare sullo stesso lato della sede di iniezione. In alcuni casi sono stati interessati altri linfonodi (ad es. cervicali, sovraclaveari).
† Osservato nella popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e 5 anni).
‡Nel corso dell'intero periodo di follow-up di sicurezza, paralisi facciale periferica acuta è stata segnala in tre partecipanti nel gruppo Spikevax (Original) e in un partecipante nel gruppo placebo. L'insorgenza nei partecipanti del gruppo vaccino è stata a 22, 28 e 32 giorni dopo la Dose 2.
§Il dolore addominale è stato osservato nella popolazione pediatrica (età compresa tra 6 e 11 anni), con una frequenza dello 0,2% nel gruppo Spikevax (Original) e dello 0% nel gruppo placebo.
¶ L'orticaria è stata osservata con insorgenza acuta (entro pochi giorni dalla vaccinazione) o insorgenza ritardata (fino a due settimane circa dopo la vaccinazione).
#Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 9 giorni dopo la prima iniezione e di 11 giorni dopo la seconda iniezione. La durata mediana è stata di 4 giorni dopo la prima iniezione e di 4 giorni dopo la seconda iniezione.
♠Si sono verificati due eventi avversi gravi di tumefazione del viso in persone che hanno ricevuto il vaccino e avevano una storia di iniezioni di filler dermatologici. L'insorgenza della tumefazione è stata segnalata rispettivamente al giorno 1 e al giorno 3 dopo la vaccinazione.

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino, altri vaccini antivirali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

Spikevax (elasomeran) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) contengono entrambi mRNA inserito in nanoparticelle lipidiche. L'mRNA codifica per la proteina *spike* intera del SARS-CoV-2 modificata tramite 2 sostituzioni proliniche all'interno del dominio di ripetizione a sette peptidi (S-2P) per stabilizzarla in conformazione di pre-fusione. A seguito dell'iniezione intramuscolare, le cellule nella sede d'iniezione e i linfonodi drenanti assorbono le nanoparticelle lipidiche riuscendo a rilasciare al loro interno la sequenza di mRNA per la traduzione in proteina virale. L'mRNA veicolato non entra nel nucleo cellulare né interagisce con il genoma; non è replicante e la sua espressione è transitoria, principalmente a opera delle cellule dendritiche e dei macrofagi dei seni subcapsulari. La proteina *spike* del SARS-CoV-2, espressa e legata alla membrana, viene quindi riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene estraneo. Ciò induce una risposta sia delle cellule T che delle cellule B che generano anticorpi neutralizzanti, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19. L'mRNA modificato a livello dei nucleosidi in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) è formulato in particelle lipidiche, che consentono il rilascio dell'mRNA modificato a livello dei nucleosidi all'interno delle cellule ospite per consentire l'espressione dell'antigene S di SARS-CoV-2. Il vaccino innesca una risposta immunitaria all'antigene S che protegge da COVID-19.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Efficacia clinica

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - dopo la dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 mL, 25 microgrammi/25 microgrammi
La sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di una dose di richiamo di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sono valutate in uno studio in corso di fase 2/3 in aperto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (mRNA-1273-P205). In questo studio 437 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammi, mentre 377 partecipanti hanno ricevuto la dose di richiamo con Spikevax (Original) 50 microgrammi.

Lo Studio P205 Parte G ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 somministrato come seconda dose di richiamo in adulti che avevano ricevuto precedentemente 2 dosi di Spikevax (Original) (100 microgrammi) come ciclo primario e una dose di richiamo di Spikevax (Original) (50 microgrammi) almeno 3 mesi prima dell'arruolamento. Nello Studio P205 Parte F, i partecipanti hanno ricevuto Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 microgrammi/25 microgrammi) come seconda dose di richiamo, mentre il gruppo della parte G funge da gruppo di confronto all'interno dello studio per il gruppo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

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

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

Efficacia clinica negli adulti
Lo studio condotto sugli adulti è stato uno studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco (NCT04470427) che ha escluso soggetti immunocompromessi o che avevano ricevuto immunosoppressori negli ultimi 6 mesi, nonché partecipanti in gravidanza o con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. Non sono stati esclusi i partecipanti con malattia da HIV stabile. I vaccini antinfluenzali potevano essere somministrati 14 giorni prima o 14 giorni dopo qualsiasi dose di Spikevax (Original). Era inoltre richiesto che i partecipanti rispettassero un intervallo minimo di 3 mesi dopo aver ricevuto emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline prima dello studio per poter ricevere placebo oppure Spikevax (Original).

Sono stati osservati 30 351 soggetti in totale, per un periodo mediano di 92 giorni (range: 1-122), per l'insorgenza di COVID-19.

La popolazione per l'analisi di efficacia primaria (di seguito indicata come serie di analisi per protocollo, PPS) ha compreso 28 207 soggetti che hanno ricevuto Spikevax (Original) (n=14 134) o placebo (n=14 073) e che erano negativi al SARS-CoV-2 al basale. La popolazione dello studio per la PPS era per il 47,4% di sesso femminile e per il 52,6% di sesso maschile, per il 79,5% bianca, per il 9,7% di etnia afro-americana, per il 4,6% asiatica e per il 6,2% di altre etnie. Il 19,7% dei partecipanti si era identificato come ispanico o latino. L'età mediana dei soggetti era di 53 anni (range: 18-94). Per l'inclusione nella PPS era consentita una finestra di dosaggio da -7 a +14 giorni per la somministrazione della seconda dose (programmata al giorno 29). Il 98% di coloro che hanno ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 25 a 35 giorni dopo la dose 1 (corrispondenti a una finestra da -3 a +7 giorni intorno all'intervallo di 28 giorni).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) e da un Comitato di validazione clinica. L'efficacia del vaccino, complessiva e suddivisa per principali fasce di età, è presentata nella Tabella 3.

Tabella 3. Analisi di efficacia del vaccino – casi di COVID-19[#] confermati indipendentemente dalla severità a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2ª dose – serie di analisi per protocollo

Fascia di età (anni)	Spikevax (Original)			Placebo			
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persona	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1 000 anni-persona	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)*
Tutti (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3;96,8)**
da 18 a <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6;97,9)
≥65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
da ≥65 a <75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NV, 100)

[#] COVID-19: malattia sintomatica che ha richiesto un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. Casi con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2ª dose.
* Efficacia del vaccino e intervallo di confidenza (IC) al 95% ottenuti dal modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato.
** IC non aggiustato per molteplicità. Analisi statistiche aggiustate per molteplicità sono state condotte in un'analisi ad interim basata su meno casi di COVID-19, non riportata in questa sede.

Tra tutti i soggetti della popolazione PPS non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi dei 185 (16%) segnalati nel gruppo placebo. Dei 30 partecipanti con malattia di grado severo, 9 sono stati ricoverati, di cui 2 in un reparto di terapia intensiva. La maggior parte dei restanti casi severi soddisfaceva solo il criterio della saturazione dell'ossigeno (SpO_2) per la definizione della malattia di grado severo (SpO_2 ≤93% in aria ambiente).

L'efficacia vaccinale di Spikevax (Original) nella prevenzione di COVID-19, indipendentemente da precedente infezione da SARS-CoV-2 (stabilita tramite test sierologico e tampone nasofaringeo al basale) a partire da 14 giorni dopo la Dose 2 era del 93,6% (intervallo di confidenza al 95% 88,6%, 96,5%).

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

Immunogenicità negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
È stata condotta un'analisi di non inferiorità volta a valutare i tassi di sieroconversione e i titoli neutralizzanti al 50% contro SARS-CoV-2 28 giorni dopo la Dose 2 nella sottoserie di

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Efficacia clinica negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni
Lo studio condotto sugli adolescenti (NCT04649151) è uno studio clinico in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (Original) in adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Sono stati esclusi dallo studio i partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2. In totale, 3 732 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere 2 dosi di Spikevax (Original) o di placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Efficacia clinica nei bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni
Negli Stati Uniti e in Canada è stato condotto uno studio tuttora in corso di fase 2/3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco volto a valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'efficacia di Spikevax (Original) in bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni (NCT04796896). Sono stati esclusi dallo studio i partecipanti con anamnesi nota di infezione da SARS-CoV-2. In totale, 4 011 partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 3:1 a ricevere 2 dosi di Spikevax (Original) o di placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

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

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

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

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

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

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

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

L'efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) nella Parte 2 per la serie di analisi per protocollo per l'efficacia per i casi di COVID-19 14 giorni o più dopo la dose 2 utilizzando la "COVID-19 P301 *case definition*" (ossia la definizione utilizzata nello studio pivotal sull'efficacia negli adulti) è stata del

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

36,8% (IC al 95%: 12,5; 54,0) per i bambini di età compresa tra 2 anni e 5 anni e del 50,6% (IC al 95%: 21,4; 68,6) per i bambini da 6 mesi a 23 mesi di età.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 mesi a 5 anni di età
Per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, il confronto delle risposte nAb del giorno 57 in questa sottoserie di immunogenicità per protocollo per l'efficacia della parte 2 (n = 264; 25 microgrammi) con quelle dei giovani adulti (n = 295; 100 microgrammi) ha dimostrato un GMR di 1,014 (IC al 95%: 0,881; 1,167), che soddisfa i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% per GMR ≥ 0,67; stima puntuale ≥ 0,8). L'aumento della media geometrica (*geometric mean fold rise*, GMFR) dal basale al giorno 57 per questi bambini è stato di 183,3 (IC al 95%: 164,03; 204,91). La differenza nei tassi di sierorisposta (SRR) tra i bambini e i giovani adulti è stata dello -0,4% (IC al 95%: -2,7%; 1,5%), pertanto ha soddisfatto anche i criteri di non inferiorità (limite inferiore dell'IC al 95% della differenza SRR > -10%).

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

Di conseguenza, i criteri di successo prespecificati per l'obiettivo di immunogenicità primaria sono stati soddisfatti per entrambe le fasce di età, consentendo di dedurre l'efficacia di 25 microgrammi sia nei bambini di età compresa tra 2 anni e 5 anni sia nei neonati e bambini di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi (Tabelle 4 e 5).

Tabella 4. Riassunto del rapporto di concentrazione della media geometrica e del tasso di sierorisposta – confronto tra soggetti di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi e partecipanti di età compresa tra 18 e 25 anni – serie di immunogenicità per protocollo

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

GMC = Concentrazione media geometrica
n = numero di partecipanti con dati non mancanti al basale e al Giorno 57
* I valori degli anticorpi riportati come inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono sostituiti da 0,5 x LLOQ. I valori superiori al limite superiore di quantificazione (ULOQ) sono sostituiti dall'ULOQ se i valori effettivi non sono disponibili.
[a] I livelli di anticorpi log-trasformati vengono analizzati utilizzando un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con la variabile di gruppo (partecipanti da 6 mesi a 5 anni di età e giovani adulti) come effetto fisso. Le medie LS risultanti, la differenza delle medie LS e l'IC al 95% vengono nuovamente trasformati nella scala originale ai fini della presentazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

[e] La differenza nel tasso IC al 95% di sierorisposta viene calcolato utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

GMC = Concentrazione media geometrica
n = numero di partecipanti con dati non mancanti al basale e al giorno 57
* I valori degli anticorpi riportati come inferiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) sono sostituiti da 0,5 x LLOQ. I valori superiori al limite superiore di quantificazione (ULOQ) sono sostituiti dall'ULOQ se i valori effettivi non sono disponibili.
[a] I livelli di anticorpi log-trasformati vengono analizzati utilizzando un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) con la variabile di gruppo (partecipanti da 6 mesi a 5 anni di età e giovani adulti) come effetto fisso. Le medie LS risultanti, la differenza delle medie LS e l'IC al 95% vengono nuovamente trasformati nella scala originale ai fini della presentazione.
[b] La non inferiorità è soddisfatta se il limite inferiore dell'IC a 2 code al 95% per il rapporto GMC è maggiore di 0,67, con una stima puntuale di >0,8 e il limite inferiore dell'IC a 2 code al 95% per la differenza nel tasso di sierorisposta è maggiore di -10%, con una stima puntuale del >-5%.
[c] Le concentrazioni geometriche medie finali di anticorpi (GMC) in AU/mL sono state determinate utilizzando il test di microneutralizzazione di SARS-CoV-2 .
[d] La sierorisposta dovuta alla vaccinazione specifica per la concentrazione di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 RVP a livello di soggetto è definita nel protocollo come un cambiamento da LLOQ inferiore a uguale o superiore a 4 x LLOQ, o almeno un aumento pari a 4 volte se il basale è uguale o superiore a LLOQ. L'IC al 95% di sierorisposta viene calcolata utilizzando il metodo Clopper-Pearson.
[e] La differenza nel tasso di sierorisposta IC al 95% viene calcolata utilizzando i limiti di confidenza di Miettinen-Nurminen (punteggio).

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - dopo la dose di richiamo (0,25 mL, 50 microgrammi)

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

livelli di anticorpi neutralizzanti è stato di 1,53 (IC al 95%: 1,32 - 1,77) confrontando 28 giorni dopo la seconda dose (ciclo primario) rispetto a 28 giorni dopo la dose di richiamo.

Immunogenicità di una dose di richiamo in seguito alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni
La sicurezza e l'immunogenicità di un richiamo eterologo con Spikevax (Original) sono state valutate in uno studio avviato da sperimentatore con 154 partecipanti. L'intervallo di tempo minimo intercorso tra il ciclo primario eseguito con un vaccino anti-COVID-19 basato su vettore o su RNA e l'iniezione di richiamo con Spikevax (Original) è stato di 12 settimane (range: da 12 settimane a 20,9 settimane). La dose di richiamo utilizzata in questo studio era di 100 microgrammi. I titoli degli anticorpi neutralizzanti, misurati mediante un test di neutralizzazione basato su pseudovirus, sono stati determinati prima della somministrazione al giorno 1 e dopo la somministrazione della dose di richiamo ai giorni 15 e 29. È stata dimostrata una risposta al richiamo indipendentemente dalla vaccinazione primaria.

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Anticorpi neutralizzanti contro la variante B.1.617.2 (Delta) nei bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni
Campioni di siero della sottoserie di immunogenicità per protocollo (n=134) nello studio in corso sulla popolazione pediatrica prelevati al basale e al giorno 57 sono stati esaminati mediante un PsVNA sulla variante B.1.617.2 (Delta).
Nei bambini di età compresa tra 6 anni e 11 anni, il GMFR dal basale al giorno 57 è stato pari a 81,77 (IC al 95%: 70,38 - 95,00) per la variante Delta (misurato mediante PsVNA). Inoltre, il 99,3% dei bambini ha soddisfatto la definizione di sieroconversione.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

Sono stati condotti studi di tossicità generale su ratti (che hanno ricevuto per via intramuscolare fino a 4 dosi eccedenti la dose clinica una volta ogni 2 settimane). Sono stati osservati edema ed eritema in sede di iniezione transitori e reversibili, così come cambiamenti reversibili e transitorie negli esami di laboratorio (inclusi aumenti degli eosinofili, del tempo di tromboplastina parziale attivata e dei fibrogeni). I risultati suggeriscono che la potenziale tossicità per gli esseri umani è bassa.

Genotossicità/cancerogenicità

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

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla tossicità dello sviluppo, una formulazione vaccinale di 0,2 mL, contenente la stessa quantità di mRNA (100 microgrammi) e altri componenti inclusi in una singola dose umana di Spikevax (Original) è stata somministrata per via intramuscolare a femmine di ratto in quattro occasioni: nei giorni 28 e 14 prima dell'accoppiamento e nei giorni 1 e 13 della gestazione. Risposte di

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

anticorpi al SARS-CoV-2 erano presenti nelle future madri da prima dell'accoppiamento fino alla fine dello studio (il giorno 21 dell'allattamento) nonché nei feti e nella prole. Non ci sono stati effetti avversi associati al vaccino sulla fertilità femminile, sulla gravidanza né sullo sviluppo embriofetale o postnatale della prole. Non sono disponibili dati sul trasferimento placentare o sull'escrezione nel latte materno del vaccino Spikevax (Original).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SM-102 (eptadecano-9-il 8-{(2-idrossietil)[6-osso-6-(undecilossi)esil]ammino}ottanoato)
Colesterolo
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Acido acetico
Sodio acetato triidrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino multidose chiuso [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile]

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

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

La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata anche per i flaconcini di vaccini chiusi se conservati per 12 mesi a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C, **a condizione che, una volta scongelato e conservato a 2 °C – 8 °C**, al riparo dalla luce, **il flaconcino chiuso venga utilizzato entro un massimo di 14 giorni** (anziché 30 giorni se conservato a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C per 9 mesi), senza tuttavia superare il tempo di conservazione complessivo di 12 mesi.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

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

Flaconcino multidose perforato [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile]

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

vaccino non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini multidose [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile]

Conservare congelato a una temperatura compresa tra -50 °C e -15 °C.
Conservare il flaconcino nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini multidose [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile]

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

I flaconcini sono conservati congelati a una temperatura compresa tra -50 ºC e -15 ºC.

Flaconcini multidose [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile]

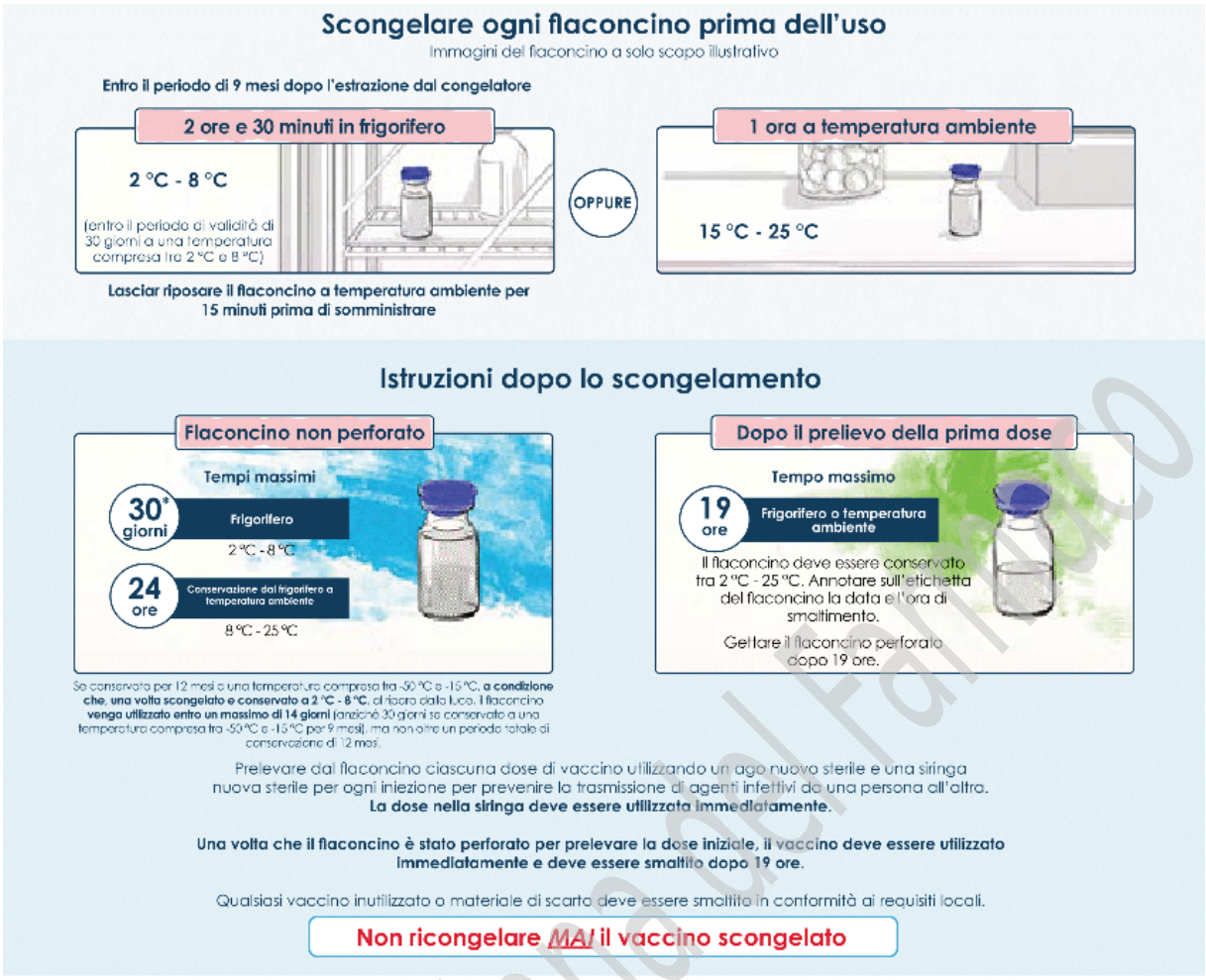
Una volta scongelato, il vaccino è pronto per l'uso.

Non agitare né diluire. Far roteare delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo. Si consiglia di perforare il tappo ogni volta in un punto diverso.

In ogni flaconcino multidose è incluso un volume eccedente per assicurare che possano essere erogate 5 da 0,5 mL.

Verificare che il flaconcino abbia la capsula di chiusura rimovibile blu e che il nome del prodotto sia Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL dispersione per preparazione iniettabile. Se il flaconcino ha la capsula di chiusura rimovibile blu e il nome del prodotto è Spikevax 0,1 mg/mL dispersione per preparazione iniettabile o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, si prega di consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per tale formulazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



<u>Somministrazione</u>

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

Flaconcini multidose



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12
Madrid 28002
Spagna

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

EU/1/20/1507/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

LONZA AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Recipharm Monts
18 Rue de Montbazon
Monts, Francia 37260

Moderna Biotech Spain S.L.
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12
Madrid 28002
Spagna

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

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

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

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

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, e al fine di garantire una fornitura tempestiva, questo medicinale è soggetto a una deroga di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti nel(i) sito(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 31 marzo 2023. L'attuazione delle disposizioni dell'UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni dei termini

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere completata al massimo entro il 31 marzo 2023 in linea con il piano concordato per questo trasferimento di test.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Rilascio ufficiale dei lotti

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

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

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/11/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).