

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija  
 Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija  
 Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija užpildytame švirkšte  
 COVID-19 iRNR vakcina

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 lentelė. Spikevax XBB.1.5 kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Stiprumas	Talpyklė	Dozė(s)	Dozės sudėtis
<b>Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija</b>	Daugiadozis 2,5 ml flakonas (mėlynu nuplėšiamu dangteliu)	5 dozės po 0,5 ml arba 10 dozių po 0,25 ml	Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 50 mikrogramų andusomerano, COVID-19 iRNR vakcinės (modifikuotais nukleozidais) (įterptos į lipidines nanodaleles).  Vienoje dozėje (0,25 ml) yra 25 mikrogramai andusomerano, COVID-19 iRNR vakcinės (modifikuotais nukleozidais) (įterptos į lipidines nanodaleles).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija</b>	Vienadozis 0,5 ml flakonas (mėlynu nuplėšiamu dangteliu)	1 0,5 ml dozė  Tik vienkartiniam vartojimui.	Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 50 mikrogramų andusomerano, COVID-19 iRNR vakcinės (modifikuotais nukleozidais) (įterptos į lipidines nanodaleles).
<b>Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija užpildytame švirkšte</b>	Užpildytas švirkštas	1 0,5 ml dozė  Tik vienkartiniam vartojimui.	Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 50 mikrogramų andusomerano, COVID-19 iRNR vakcinės (modifikuotais nukleozidais) (įterptos į lipidines nanodaleles).

Andusomeranas yra viengrandė informacinė RNR (iRNR) su kepurintu (angl. *capped*) 5' galu, pagaminta taikant beląstelinę *in vitro* transkripciją nuo atitinkamų DNR šablonų, koduojanti SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) viruso spyglio (angl. *spike*, S) baltymą.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

### 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė dispersija

Balta arba beveik balta dispersija (pH: 7,0-8,0).

### 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

#### 4.1 Terapinės indikacijos

Spikevax XBB.1.5 skirta aktyviai 6 mėnesių ir vyresnių asmenų imunizacijai siekiant išvengti COVID-19 ligos, sukeltos SARS-CoV-2 viruso (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Ši vakcina turi būti vartojama remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

#### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

##### Dozavimas

##### 2 lentelė. Spikevax XBB.1.5 dozavimas

Amžius	Dozė	Papildomos rekomendacijos
Anksčiau neskiepyti nuo 6 mėnesių iki 4 metų vaikai, kuriems anksčiau nenustatytas užsikrėtimas SARS-CoV-2	Dvi dozės po 0,25 ml, leidžiamos į raumenis*	Antrąją dozę reikia leisti, praėjus 28 paroms po pirmosios dozės suleidimo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).  Jeigu vaikui anksčiau buvo suleista viena bet kokios Spikevax vakcinos dozė, reikia skirti vieną Spikevax XBB.1.5 dozę, kad būtų užbaigtas dviejų dozių kursas.
Anksčiau skiepyti nuo 6 mėnesių iki 4 metų vaikai arba kuriems anksčiau nustatytas užsikrėtimas SARS-CoV-2	Viena 0,25 ml dozė, leidžiama į raumenis*	Spikevax XBB.1.5 reikia skirti, praėjus ne mažiau kaip 3 mėnesiams po paskutinės COVID-19 vakcinos dozės.
Anksčiau skiepyti arba neskiepyti 5-11 metų vaikai	Viena 0,25 ml dozė, leidžiama į raumenis*	
Anksčiau skiepyti arba neskiepyti 12 metų ir vyresni asmenys	Viena 0,5 ml dozė, leidžiama į raumenis	
65 metų ir vyresni asmenys	Viena 0,5 ml dozė, leidžiama į raumenis	Vieną papildomą dozę galima skirti, praėjus ne mažiau kaip 3 mėnesiams po paskutinės COVID-19 vakcinos dozės.

\* Nenaudokite vienadozio flakono arba užpildyto švirkšto, kad suleistumėte 0,25 ml dalinį tūrį.

### 3 lentelė. Spikevax XBB.1.5 dozavimas asmenims, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi

Amžius	Dozė	Papildomos rekomendacijos
Anksčiau neskiepyti nuo 6 mėnesių iki 4 metų vaikai, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi	Dvi 0,25 ml dozės, leidžiamos į raumenis*	Asmenims, kurių imuninė sistema yra labai susilpnėjusi, trečiąją dozę galima leisti, praėjus ne mažiau kaip 28 paroms po antrosios dozės suleidimo.
Anksčiau skiepyti nuo 6 mėnesių iki 4 metų vaikai, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi	Viena 0,25 ml dozė, leidžiama į raumenis*	Asmenims, kurių imuninė sistema yra labai susilpnėjusi, papildomą (-as) dozę (-es) galima skirti, praėjus ne mažiau kaip 2 mėnesiams po paskutinės COVID-19 vakcinos dozės sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo nuožiūra, atsižvelgiant į asmens klinikinę būklę.
Anksčiau skiepyti arba neskiepyti 5-11 metų vaikai, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi	Viena 0,25 ml dozė, leidžiama į raumenis*	
Anksčiau skiepyti arba neskiepyti 12 metų ir vyresni asmenys, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi	Viena 0,5 ml dozė, leidžiama į raumenis	

\* Nenaudokite vienadozio flakono arba užpildyto švirkšto, kad suleistumėte 0,25 ml dalinį tūrį.

#### *Vaikų populiacija*

Spikevax XBB.1.5 saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 6 mėnesių, dar neištirti. Duomenų nėra.

#### *Senyvi asmenys*

Senyviems (≥ 65 metų) asmenims dozės koreguoti nereikia.

#### Vartojimo metodas

Vakciną reikia leisti į raumenis. Tinkamiausia vieta yra žasto deltinis raumuo.

Negalima šios vakcinos leisti į kraujagyslę, po oda arba į odą.

Vakcinos negalima maišyti tame pačiame švirkšte su kitomis vakcinomis ar vaistiniais preparatais.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš suleidžiant vakciną, pateikiamos 4.4 skyriuje.

Vakcinos atšildymo, ruošimo ir atliekų tvarkymo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### Padidėjęs jautrumas ir anafilaksija

Gauta pranešimų apie anafilaksijos atvejus asmenims, kuriems suleista Spikevax (original). Visada reikia būti pasiruošus tinkamas gydymo priemones ir stebėti paskiepytuosius, jeigu suleidus vakciną išsivystytų anafilaksinių reakcijų.

Po vakcinacijos paskiepytuosius rekomenduojama atidžiai stebėti bent 15 minučių. Jeigu po ankstesnės Spikevax (original) dozės pasireiškė anafilaksija, paskesnių Spikevax XBB.1.5 dozių leisti negalima.

### Miokarditas ir perikarditas

Po vakcinacijos Spikevax yra padidėjusi miokardito ir perikardito rizika.

Šios būklės gali išsivystyti per kelias dienas po vakcinacijos ir dažniausiai pasireiškė per 14 dienų po jos. Jos dažniau pasireiškė jaunesniems vyrams ir dažniau po antros dozės, palyginti su pirmąja doze (žr. 4.8 skyrių).

Turimi duomenys rodo, kad daugumoje atvejų šios būklės praėjo. Kai kuriais atvejais prirėikė intensyviosios terapijos, kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti miokardito ir perikardito požymius ir simptomus. Vakcinuotiems žmonėms turi būti nurodyta nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei po vakcinacijos atsiranda miokarditui ar perikarditui būdingų simptomų, pvz., (ūminis ir nepraeinantis) krūtinės skausmas, dusulys ar palpitacijos.

Sveikatos priežiūros specialistai nustatydami ir gydydami šias būkles turi vadovautis rekomendacijomis ir (arba) konsultuotis su specialistais.

### Su nerimu susijusios reakcijos

Dėl skiepijimo kaip psichogeninis atsakas į adatos dūrį gali pasireikšti su nerimu susijusių reakcijų, įskaitant vazovagalines reakcijas (sinkopę), hiperventiliaciją arba su stresu susijusias reakcijas. Svarbu imtis tinkamų atsargumo priemonių, kad būtų išvengta sužalojimų nualpus.

### Gretutinė liga

Asmenims, sergantiems sunkia ūmine karščiavimu pasireiškiančia liga arba ūmine infekcija, vakcinaciją reikia atidėti. Lengvų infekcinių susirgimų atvejais ir (arba) silpnai karščiuojant vakcinacijos atidėti nereikia.

### Trombocitopenija ir kraujo krešėjimo sutrikimai

Kaip ir kitų injekcijų į raumenis atveju, asmenims, vartojantiems antikoagulantų, arba asmenims, kuriems yra trombocitopenija arba bet koks krešėjimo sutrikimas (pvz., hemofilija), skiepijant vakcina, būtina taikyti atsargumo priemones, nes tokiems asmenims suleidus vakciną į raumenis gali kilti kraujavimas arba atsirasti kraujosruvų.

## Kapiliarų pralaidumo sindromo paūmėjimai

Pirmosiomis dienomis po skiepavimo Spikevax (original) nustatyta keletas kapiliarų pralaidumo sindromo (KPS) paūmėjimo atvejų. Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti KPS požymius ir simptomus, kad galėtų greitai atpažinti ir gydyti šią būklę. Asmenims, kurių anamnezėje yra duomenų apie KPS, skiepimą reikia planuoti bendradarbiaujant su atitinkamais medicinos specialistais

## Apsaugos trukmė

Nežinoma, kiek laiko vakcina suteikia apsaugą, nes tai dar turi parodyti vykdomi klinikiniai tyrimai.

## Vakcinos veiksmingumo apribojimai

Kaip ir skiepiant kitomis vakcinomis, skiepimas Spikevax XBB.1.5 gali neapsaugoti visų ja paskiepytųjų.

## Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

### *Natris*

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Spikevax vakcina (įskaitant variantines formas) galima skiepyti kartu su gripo vakcinomis (standartine ir didele doze) bei *herpes zoster* (juostinės pūslelinės) subvienetine vakcina.

Skirtingas injekcines vakcinas reikia leisti į skirtingas injekcijos vietas.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie andusomerano vartojimą nėštumo metu kol kas nėra.

Tačiau daug duomenų apie nėščias moteris, paskiepytas Spikevax (original) antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, nepageidaujamų nėštumo baigčių padažnėjimo nerodo. Duomenų apie nėštumo baigtis po paskiepavimo pirmąjį trimestrą šiuo metu nepakanka, tačiau padidėjusios persileidimų rizikos nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Kadangi skirtumai tarp šių vaistinių preparatų yra susiję tik su spyglio baltymo seka ir kliniškai reikšmingų reaktogeniškumo skirtumų nėra, andusomeranas gali būti vartojamas nėštumo metu.

### Žindymas

Duomenų apie andusomerano vartojimą žindymo metu kol kas nėra.

Tačiau poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė vakcinos ekspozicija žindyvėms motinoms yra nežymi. Moterų, žindžusių po paskiepavimo Spikevax (original), duomenys nepageidaujamo poveikio rizikos žindomiems naujagimiams / kūdikiams nerodo. Andusomeranas gali būti vartojamas žindymo metu.

### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Andusomeranas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kuris poveikis, paminėtas 4.8 skyriuje, gali laikinai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

##### *Suaugusieji*

Spikevax (original) saugumas vertintas tebevykstančiu III fazės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamu, stebėtoji koduotu klinikiniu tyrimu, atliekamu JAV, kuriame dalyvauja 30 351 dalyvis, dalyviai yra 18 metų ir vyresni, jiems suleista bent viena Spikevax (original) (n = 15 185) arba placebo (n = 15 166) dozė (NCT04470427). Vakcinacijos metu tiriamųjų vidutinis amžius buvo 52 metai (ribos: 18–95); 22 831 (75,2 %) tiriamasis buvo 18-64 metų, o 7 520 (24,8 %) dalyvių buvo 65 metų ir vyresni.

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (92 %), nuovargis (70 %), galvos skausmas (64,7 %), mialgija (61,5 %), artralgija (46,4 %), šaltkrėtis (45,4 %), pykinimas / vėmimas (23 %), pažasties patinimas / skausmingumas (19,8 %), karščiavimas (15,5 %), patinimas injekcijos vietoje (14,7 %) ir paraudimas injekcijos vietoje (10 %). Nepageidaujamos reakcijos paprastai buvo lengvos arba vidutinio intensyvumo ir praėdavo per keletą dienų po skiepijimo. Vyresnis amžius susietas su šiek tiek mažesniu reaktogeniškumo reiškinį dažniu.

Apskritai, kai kurių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis jaunesnio amžiaus grupėse: pažasties patinimo / skausmingumo, nuovargio, galvos skausmo, mialgijos, artralgijos, šaltkrėčio, pykinimo / vėmimo ir karščiavimo dažnis buvo didesnis suaugusiesiems nuo 18 iki < 65 metų nei 65 metų ir vyresniems asmenims.

Vietinės ir sisteminės nepageidaujamos reakcijos dažniau nustatytos po 2-osios dozės suleidimo, nei po 1-osios.

##### *12-17 metų paaugliai*

Spikevax (original) saugumo paaugliams duomenys buvo surinkti JAV tebevykdomame II/III fazės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame, stebėtoji koduotame klinikiniame tyrime, sudarytame iš keleto dalių. Pirmojoje tyrimo dalyje, kurioje dalyvavo 3 726 12-17 metų tiriamieji, gavę bent viena Spikevax (original) (n = 2 486) arba placebo (n = 1 240) dozė (NCT04649151). Tiek Spikevax (original), tiek placebo vartojusių tiriamųjų demografiniai duomenys buvo panašūs.

Dažniausios 12-17 metų paaugliams nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (97 %), galvos skausmas (78 %), nuovargis (75 %), mialgija (54 %), šaltkrėtis (49 %), pažasties patinimas / skausmingumas (35 %), artralgija (35 %), pykinimas / vėmimas (29 %), patinimas injekcijos vietoje (28 %), eritema injekcijos vietoje (26 %) ir karščiavimas (14 %).

Šis tyrimas perėjo į atvirą II/III fazės tyrimą, kurio metu 1 346 12-17 metų dalyviai gavo stiprinamąją Spikevax dozę, praėjus ne mažiau kaip 5 mėnesiams po antrosios pirminės vakcinacijos dozės. Atvirojoje tyrimo dalyje papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

##### *6–11 metų vaikai*

Spikevax (original) saugumo vaikams duomenys surinkti tebevykdomame II/III fazės, dviejų dalių, atsitiktinių imčių, stebėtoji koduotame klinikiniame tyrime, atliekamame JAV ir Kanadoje (NCT04796896). 1-oji dalis – tai atviroji tyrimo fazė, kurios metu vertintas saugumas, nustatyta dozė ir imunogeniškumas; joje dalyvavo 380 tiriamųjų, kurių amžius nuo 6 iki 11 metų ir kuriems suleista bent 1 dozė (0,25 ml) Spikevax (original). 2-oji dalis – tai placebo kontroliuojama tyrimo fazė, kuria vertintas saugumas; joje dalyvavo 4 016 tiriamųjų, kurių amžius nuo 6 iki 11 metų ir kuriems suleista bent viena dozė, (0,25 ml) Spikevax (original) (n = 3 012) arba placebo (n = 1 004). 1-ojoje dalyje

dalyvavę tiriamieji 2-ojoje dalyje nedalyvavo. Tiek Spikevax (original), tiek placebo vartojusių tiriamųjų demografiniai duomenys buvo panašūs.

Dažniausiai 6-11 metų tiriamiesiems po pirminės vakcinacijos kurso (2-ojoje dalyje) nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (98,4 %), nuovargis (73,1 %), galvos skausmas (62,1 %), mialgija (35,3 %), šaltkrėtis (34,6 %), pykinimas / vėmimas (29,3 %), pažasties patinimas / skausmingumas (27,0 %), karščiavimas (25,7 %), paraudimas injekcijos vietoje (24,0 %), patinimas injekcijos vietoje (22,3 %) ir artralgija (21,3 %).

Tyrimo protokolas buvo iš dalies pakeistas, įtraukiant atvirą stiprinamosios dozės etapą, kuriame dalyvavo 1 294 6-11 metų dalyviai, gavę stiprinamąją Spikevax dozę, praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po antrosios pirminės vakcinacijos dozės. Atvirojoje tyrimo dalyje papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

#### *Nuo 6 mėnesių iki 5 metų vaikai*

JAV ir Kanadoje buvo atliekamas II/III fazės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, stebėjimui koduotas tyrimas, skirtas Spikevax (original) saugumui, toleravimui, reaktogeniškumui ir veiksmingumui įvertinti. Šiame tyrime dalyvavo 10 390 tiriamųjų, kurių amžius nuo 6 mėnesių iki 11 metų ir kuriems suleista bent viena dozė Spikevax (n = 7 798) arba placebo (n = 2 592).

Tyrimo dalyvavo 3 amžiaus grupių vaikai: nuo 6 iki 11 metų, nuo 2 iki 5 metų ir nuo 6 mėnesių iki 23 mėnesių. Šiame pediatrijame tyrime dalyvavo 6 388 tiriamieji, kurių amžius nuo 6 mėnesių iki 5 metų ir kuriems suleista bent viena dozė Spikevax (original) (n = 4 791) arba placebo (n = 1 597). Tiek Spikevax (original), tiek placebo vartojusių tiriamųjų demografiniai duomenys buvo panašūs.

Šio klinikinio tyrimo metu 6-23 mėnesių tiriamiesiems po pirminės vakcinacijos pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: dirglumas / verkimas (81,5 %), skausmas injekcijos vietoje (56,2 %), mieguistumas (51,1 %), apetito praradimas (45,7 %), karščiavimas (21,8 %), patinimas injekcijos vietoje (18,4 %), eritema injekcijos vietoje (17,9 %) ir pažasties patinimas / jautrumas (12,2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 24-36 mėnesių tiriamiesiems po pirminės vakcinacijos, buvo skausmas injekcijos vietoje (76,8 %), dirglumas / verkimas (71,0 %), mieguistumas (49,7 %), apetito praradimas (42,4 %), karščiavimas (26,1 %), eritema injekcijos vietoje (17,9 %), patinimas injekcijos vietoje (15,7 %) ir pažasties patinimas / jautrumas (11,5 %).

Nuo 37 mėnesių iki 5 metų tiriamiesiems po pirminės vakcinacijos nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo skausmas injekcijos vietoje (83,8 %), nuovargis (61,9 %), galvos skausmas (22,9 %), mialgija (22,1 %), karščiavimas (20,9 %), šaltkrėtis (16,8 %), pykinimas / vėmimas (15,2 %), pažasties patinimas / jautrumas (14,3 %), artralgija (12,8 %), eritema injekcijos vietoje (9,5 %), patinimas injekcijos vietoje (8,2 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktas saugumo duomenų profilis pagrįstas kelių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis:

- 30 351 suaugusysis, kurių amžius  $\geq 18$  metų;
- 3 726 paaugliai, kurių amžius 12-17 metų;
- 4 002 vaikai, kurių amžius 6-11 metų;
- 6 388 vaikai, kurių amžius nuo 6 mėnesių iki 5 metų;
- po vakcinos registracijos gauti duomenys.

Nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip, kaip nurodyta toliau.

Labai dažnas ( $\geq 1/10$ )

Dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ )

Nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ )

Retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ )

Labai retas (< 1/10 000)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka (4 lentelė).

**4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusias vaikams ir 6 mėnesių ir vyresniems asmenims Spikevax (original) klinikinių tyrimų metu ir po vakcinacijos registracijos**

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Limfadenopatija*
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Dažnis nežinomas	Anafilaksija Padidėjęs jautrumas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas†
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Dirglumas / verkimas†
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Galvos skausmas Mieguistumas†
	Nedažnas	Svaigulys
	Retas	Ūminis periferinis veido paralyžius‡ Hipestezija Parestezija
<b>Širdies sutrikimai</b>	Labai retas	Miokarditas Perikarditas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnas	Pykinimas / vėmimas
	Dažnas	Viduriavimas
	Nedažnas	Pilvo skausmas§
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Dažnas	Išbėrimas
	Nedažnas	Dilgėlinė¶
	Dažnis nežinomas	Daugiaformė eritema Fizinė dilgėlinė Lėtinė dilgėlinė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Labai dažnas	Mialgija Artralgija
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	Dažnis nežinomas	Gausus menstruacinis kraujavimas#
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Labai dažnas	Skausmas injekcijos vietoje Nuovargis Šaltkrėtis Karščiavimas Patinimas injekcijos vietoje Eritema (raudonė) injekcijos vietoje
	Dažnas	Dilgėlinė injekcijos vietoje Išbėrimas injekcijos vietoje Uždelsta reakcija injekcijos vietoje♣
	Nedažnas	Niežėjimas injekcijos vietoje
	Retas	Veido patinimas♥



MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
	Dažnis nežinomas	Ekstensyvus vakcinuotos galūnės patinimas

\* Limfadenopatija buvo užfiksuota kaip pažasties limfadenopatija toje pačioje kaip ir injekcijos vieta pusėje. Kai kuriais atvejais buvo paveikti kiti limfmazgiai (pvz., kaklo, viršraktikauliniai).

† Nustatyta vaikų (nuo 6 mėnesių iki 5 metų) populiacijoje.

‡ Saugumo tolesnio stebėjimo laikotarpiu trys dalyviai iš Spikevax (original) grupės ir vienas dalyvis iš placebo grupės pranešė apie ūminį periferinį veido paralyžių. Vakcinos grupės dalyviams jis prasidėjo, praėjus 22, 28 ir 32 dienoms po 2-osios dozės suleidimo.

§ Pilvo skausmas nustatytas vaikų (6-11 metų) populiacijoje: 0,2 % Spikevax (original) ir 0 % placebo grupėje.

¶ Dilgėlinė pasireiškė ūmiai (kelių parų laikotarpiu po vakcinacijos) arba pavėluotai (iki maždaug dviejų savaitių po vakcinacijos).

# Dauguma atvejų buvo nesunkūs ir laikini.

♣ Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 9 paros po pirmosios injekcijos ir 11 parų po antrosios injekcijos. Trukmės mediana buvo 4 paros po pirmosios injekcijos ir 4 paros po antrosios injekcijos.

♥ Paskiepytiesiems, kuriems anksčiau buvo suleista dermatologinių užpildų, nustatyti du sunkūs nepageidaujami veido patinimo reiškiniai. Pranešta, kad patinimas prasidėjo atitinkamai 1-ąją ir 3-iąją dienomis po vakcinacijos.

Spikevax (original) suleidus 343 tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu serologiniais tyrimais nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 rezultatas, nustatyti reaktogeniškumas ir saugumo duomenys buvo panašūs kaip tiriamųjų, kuriems pradinio vertinimo metu serologiniais tyrimais nustatytas neigiamas SARS-CoV-2 rezultatas.

#### *Suaugusieji (stiprinamoji dozė)*

Spikevax (original) stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas vertinami tebevykstančiame II fazės, atsitiktinių imčių, stebėtoju koduotame, placebo kontroliuojamame dozės patvirtinimo tyrime su 18 metų ir vyresniais tiriamaisiais (NCT04405076). Šiame tyrime 198 tiriamiesiems suleista po dvi dozes (0,5 ml, 100 mikrogramų; 1 mėnesio intervalu) pirminės vakcinacijos Spikevax (original) vakcinos. Šio tyrimo atvirojoje fazėje 167 tiriamiesiems suleista po vieną stiprinamąją dozę (0,25 ml, 50 mikrogramų), praėjus bent 6 mėnesiams po pirminės vakcinacijos antrosios dozės suleidimo. Pagal atliktas apklausas stiprinamosios dozės (0,25 ml, 50 mikrogramų) nepageidujamų reakcijų duomenys buvo panašūs į buvusius po pirminės vakcinacijos antrosios dozės suleidimo.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (stiprinamoji dozė)*

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas yra vertinami šiuo metu vykstančiame II/III fazės atvirajame tyrime su 18 metų ir vyresniais tiriamaisiais (mRNA-1273-P205). Šiame tyrime 437 tiriamieji paskiepyti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogramų stiprinamąja doze, o 377 tiriamieji paskiepyti Spikevax (original) 50 mikrogramų stiprinamąja doze.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 reaktogeniškumo savybės buvo panašios į Spikevax (original) stiprinamosios dozės, suleistos kaip antra stiprinamoji dozė. Nepageidujamų reakcijų dažnis po imunizacijos Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 taip pat buvo panašus arba mažesnis, palyginti su pirmąja stiprinamąja Spikevax (original) doze (50 mikrogramų) ir su antrąja Spikevax (original) pirminės vakcinacijos doze (100 mikrogramų). Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 vakcinos saugumo savybių pobūdis (stebėjimo laikotarpio vidurkis – 113 dienų) buvo panašus į Spikevax (original) vakcinos saugumo savybes (stebėjimo laikotarpio vidurkis – 127 dienos).

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (stiprinamoji dozė)*

Šiuo metu vykstančiame II/III fazės atvirame tyrime su 18 metų ir vyresniais tiriamaisiais (mRNA-1273-P205) vertinami stiprinamosios Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas. Šiame tyrime 511 tiriamųjų gavo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų) stiprinamąją dozę, o 376 dalyviai – Spikevax (original) (50 mikrogramų) stiprinamąją dozę.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozės reaktogeniškumo savybės buvo panašios į Spikevax (original) stiprinamosios dozės, kuri buvo skiriama kaip antroji stiprinamoji dozė, reaktogeniškumo savybės.

#### *Spikevax XBB.1.5 (stiprinamoji dozė)*

Spikevax XBB.1.5 stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas yra vertinami šiuo metu vykstančiame II/III fazės atvirajame tyrime su suaugusiaisiais (mRNA-1273-P205, J dalyje). Šiame tyrime 50 tiriamųjų paskiepyti Spikevax XBB.1.5 (50 mikrogramų) stiprinamąja doze, o 51 tiriamasis paskiepytas tiriamosios divalentės Omicron XBB.1.5/BA.4-5 vakcinos stiprinamąja doze (50 mikrogramų).

Spikevax XBB.1.5 reaktogeniškumo savybės buvo panašios į Spikevax (original) ir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Atliekant šią tarpinę analizę, abiejų vakcinos grupių tolesnio stebėjimo mediana buvo 20 dienų (20-22 dienų intervalas, duomenų rinkimo pabaiga buvo 2023 m. gegužės 16 d.).

#### *Spikevax (original) solidinio organo tansplantato recipientams*

Spikevax (original) saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas vertinti dviejų dalių, 3b fazės, atvirajame tyrime su suaugusiais solidinio organo tansplantato (SOT) recipientais, įskaitant inkstų ir kepenų tansplantatus (mRNA-1273-P304). Buvo skiriama 100 mikrogramų (0,5 ml) dozė, kuri buvo tyrimo vykdymo metu registruota dozė.

A dalyje 128 SOT recipientams buvo skiriama trečioji Spikevax (original) dozė. B dalyje 159 SOT recipientams buvo skiriama stiprinamoji dozė, praėjus ne mažiau kaip 4 mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo (ketvirtoji dozė vartojusiesiems mRNR vakcinų arba trečioji dozė vartojusiesiems ne mRNR vakcinų).

Reaktogeniškumas buvo panašus į žinomus Spikevax (original) duomenis. Netikėtų saugumo duomenų nebuvo nustatyta.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Miokarditas*

Didžiausia miokardito rizika po vakcinacijos Spikevax (original) yra jaunesniems vyrams (žr. 4.4 skyrių).

Dviejuose dideliuose Europos farmakoepidemiologiniuose tyrimuose nustatyta padidėjusi rizika jauniems vyrams po antrosios Spikevax (original) dozės suleidimo. Vienas tyrimas parodė, kad per 7 dienas po antrosios dozės suleidimo 12–29 metų vyrams pasireiškė maždaug 1,316 (95 proc. PI: 1,299; 1,333) miokardito atvejo daugiau 10 000 asmenų, nei neskiepytiems asmenimis. Kitame tyrime per 28 dienas po antrosios dozės suleidimo 16–24 metų vyrams nustatyta 1,88 (95 proc. PI: 0,956; 2,804) miokardito atvejų daugiau 10 000 asmenų, nei neskiepytiems asmenimis.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi nurodyta nacionaline pranešimo sistema, nurodydami serijos / partijos numerį, jeigu jis žinomas.

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos  
Tel.: 8 800 73568

El. paštas: [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)

Pranešimo forma pildymui internetu: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>

Pranešimo forma skelbiama

<https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>

## 4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti gyvybines funkcijas ir skirti įmanomą simptominių gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, COVID-19 vakcinos, ATC kodas – J07BN01.

#### Veikimo mechanizmas

Elasomerano ir elasomerano / imelasomerano sudėtyje yra iRNR, įterpta į lipidines nanodaleles. iRNR koduoja viso ilgio SARS-CoV-2 spyglio baltymą, modifikuotą 2 prolinu pakeitimais heptadinio pasikartojimo 1 domene (S-2P), kad spyglio (angl. *spike*) baltymas būtų stabilizuotas prefuzinėje konformacijoje. Po injekcijos į raumenis ląstelės injekcijos vietoje ir drenuojantys limfmazgiai absorbuoja lipidų nanodalelę, taip iRNR seka veiksmingai pernešama į ląsteles, kad galėtų įvykti transliacija į viruso baltymą. Absorbuota iRNR nepatenka į ląstelės branduolį ir nesąveikauja su genomu, nesireplikuoja, o yra dinamiškai ekspresuojama, daugiausia veikiant dendritinėms ląstelėms ir subkapsuliniais sinusų makrofagams. Ekspresuotą su membrana susijungusį SARS-CoV-2 spyglio baltymą imuninės ląstelės atpažįsta kaip svetimą antigeną. Tai sukelia T ir B limfocitų atsaką, lemiantį neutralizuojančių antikūnų generavimą; tai gali padėti apsaugoti nuo COVID-19. Nukleozidais modifikuota iRNR, naudojama elasomerane / davesomerane ir andusomerane, yra lipidų dalelėse, kurios leidžia pernešti nukleozidais modifikuotą iRNR į šeiminingo ląsteles, kad galėtų vykti SARS-CoV-2 S antigeno raiška. Vakcina sukelia imuninį atsaką į S antigeną, kuris saugo nuo COVID-19.

#### Klinikinis veiksmingumas

*Suaugusiųjų imunogeniškumas po suleistos Spikevax XBB.1.5 dozės (0,5 ml, 50 mikrogramų), palyginti su tiriamąja divalentės XBB.1.5/BA.4-5 vakcinos doze (0,5 ml, 25 mikrogramai / 25 mikrogramai)*

Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų ir divalentės vakcinos, kurios Omicron XBB.1.5 ir Omicron BA.4-5 spyglio baltymuose yra tas pats iRNR kiekis (25 mikrogramai XBB.1.5/25 mikrogramai BA.4-5), saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas yra vertinami šiuo metu vykstančiame II/III fazės atvirajame tyrime su suaugusiaisiais. Šiame tyrime 50 tiriamųjų suleista Spikevax XBB.1.5 ir 51 tiriamajam suleista tiriamoji divalentė XBB.1.5/BA.4-5 vakcina (mRNA-1273- P205, J dalyje). Abi grupės buvo pasirinktos atsitiktine tvarka santykiu 1:1.

Vakcinos suleistos kaip penktoji dozė suaugusiesiems, kuriems anksčiau buvo atliktas dviejų dozių pirminės vakcinacijos bet kuria iRNR COVID-19 vakcina kursas, suleista bet kurios iRNR COVID-19 vakcinos stiprinamoji dozė ir bet kurios iRNR divalentės Original/Omicron BA.4-5 vakcinos stiprinamoji dozė.

Spikevax XBB.1.5 ir divalentės XBB.1.5/BA.4-5 vakcinos 15 dieną po skiepijimo sukėlė stiprų neutralizuojančių antikūnų atsaką prieš XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 ir D614G.

Imunogeniškumo protokolo reikalavimus atitinkančioje populiacijoje tiriamiesiems užkrėstiems ankstesne SARS-CoV-2 infekcija ir neužkrėstiems (atitinkamai N = 49 ir N = 50 Spikevax XBB.1.5 ir divalentės XBB.1.5/BA.4-5 vakcinos grupėse), 15 dieną po vakcinacijos GVKP (95 % PI) Spikevax XBB.1.5 ir divalentės XBB.1.5/BA.4-5 vakcinos grupėse buvo atitinkamai 16,7 (12,8; 21,7) ir 11,6 (8,7; 15,4) prieš XBB.1.5 ir 6,3 (4,8; 8,2) bei 5,3 (3,9; 7,1) prieš BA.4-5.

Vertinant vakcinų sudėtyje nesančias atmainas, 15 dieną po vakcinacijos GVKP (95 % PI) Spikevax XBB.1.5 ir divalentės XBB.1.5/BA.4-5 vakcinos grupėse buvo 11,4 (8,5; 15,4) ir 9,3 (7,0; 12,3) prieš XBB.1.16; 5,8 (4,7; 7,3) ir 6,1 (4,6; 7,9) prieš BQ.1.1 ir 2,8 (2,2; 3,5) bei 2,3 (1,9; 2,8) prieš D614G.

*Imunogeniškas 18 metų ir vyresniems tiriamiesiems po Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 stiprinamosios dozės (0,5 ml, 25 mikrogramai / 25 mikrogramai) suleidimo*

Šiuo metu vykstančiame II/III fazės atvirame tyrime su 18 metų ir vyresniais tiriamaisiais (mRNA-1273-P205) vertinami Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškas ir imunogeniškas. Šiame tyrime 511 tiriamųjų gavo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 mikrogramų stiprinamąją dozę, o 376 tiriamieji – Spikevax (original) 50 mikrogramų stiprinamąją dozę.

Tyrimo P205 H dalyje buvo vertinamas Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vakcinos saugumas, reaktyvumas ir imunogeniškas, kai ji buvo skiriama kaip antroji stiprinamoji dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau gavo 2 Spikevax (original) (100 mikrogramų) dozes kaip pirminę seriją ir pirmąją Spikevax (original) (50 mikrogramų) stiprinamąją dozę. P205 F dalyje tiriamiesiems suleista Spikevax (original) (50 mikrogramų) antra stiprinamoji dozė, ir F dalies grupė naudojama kaip tyrimo viduje esanti nevienalaikė lyginamoji grupė su Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 grupe. Šiame tyrime pirminė imunogeniško analizė buvo pagrįsta pirminio imunogeniško pogrupo, į kurį įtraukti tiriamieji, kurie pradiniam etape (prieš stiprinamąją dozę) neturėjo SARS-CoV-2 infekcijos požymių, duomenimis. Pirminės analizės metu stebėtas titrų geometrinis vidurkis (TGV) (95 % PI) prieš stiprinamąją dozę buvo 87,9 (72,2, 107,1) ir padidėjo iki 2 324,6 (1 921,2, 2 812,7) praėjus 28 dienoms po Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 stiprinamosios dozės. 29-osios dienos GVS, palyginti su Spikevax Original/Omicron BA.4-5 50 mikrogramų stiprinamąja doze, buvo 6,29 (5,27, 7,51) ir atitiko iš anksto nustatytą pranašumo kriterijų (apatinė PI riba > 1).

Apskaičiuotasis neutralizuojančių antikūnų TGV (95 % PI) prieš Omicron BA.4/BA.5, pakoreguotas atsižvelgiant į titrą prieš stiprinamąją dozę ir amžiaus grupę, buvo 2 747,3 (2 399,2, 3 145,9) ir 436,7 (389,1, 490,0) praėjus 28 dienoms po, atitinkamai, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ir Spikevax (original) stiprinamosios dozės suleidimo, o GVS (95 % PI) buvo 6,29 (5,27, 7,51) ir atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnės kokybės kriterijų (apatinė PI riba > 0,667).

*Suaugusiųjų imunogeniškas po Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 stiprinamosios dozės (0,5 ml, 25 mikrogramai / 25 mikrogramai) suleidimo*

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškas ir imunogeniškas yra vertinami šiuo metu vykstančiame II/III fazės atvirajame tyrime, kuriame dalyvauja 18 metų ir vyresni tiriamieji (mRNA-1273-P205). Šiame tyrime 437 tiriamieji paskiepyti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogramų stiprinamąja doze, o 377 tiriamieji paskiepyti Spikevax (original) 50 mikrogramų stiprinamąja doze.

Tyrimo P205 G dalyje buvo vertinamas Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 saugumas, reaktogeniškas ir imunogeniškas, kai ši vakcina buvo skiriama kaip antroji stiprinamoji dozė suaugusiesiems, kuriems anksčiau suleistos Spikevax (original) dvi (2) pirminės vakcinacijos dozės (100 mikrogramų) ir Spikevax (original) (50 mikrogramų) stiprinamoji dozė bent 3 mėnesiai iki įtraukimo į tyrimą. P205 F dalyje tiriamiesiems suleista Spikevax (original) (50 mikrogramų) antra stiprinamoji dozė, o G dalies grupė naudojama kaip tyrimo viduje esanti nevienalaikė lyginamoji grupė su Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 grupe.

Šiame tyrime pirminė imunogeniško analizė buvo pagrįsta pirminio imunogeniško pogrupo, į kurį įtraukti tiriamieji, kuriems pradinio vertinimo metu (prieš gaunant stiprinamąją dozę) nebuvo SARS-CoV-2 infekcijos požymių, duomenimis. Pirminės analizės metu pradinis SARS-CoV-2 apskaičiuotasis neutralizuojančių antikūnų titrų geometrinis vidurkis (TGV) ir atitinkamas 95 % PI buvo atitinkamai 6 422,3 (5 990,1, 6 885,7) ir 5 286,6 (4 887,1, 5 718,9), praėjus 28 dienoms po Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ir Spikevax (original) stiprinamosios dozės suleidimo. Šie TGV rodo santykį tarp Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ir Spikevax (original) atsako prieš senąją SARS-CoV-2 (D614G) padermę. GVS (97,5 % PI) buvo 1,22 (1,08, 1,37) ir atitiko iš anksto nustatytą ne prastesnio poveikio kriterijų (97,5 % PI apatinė riba  $\geq$  0,67).

Apskaičiuotieji 29-osios dienos neutralizuojančių antikūnų prieš Omicron, BA.1 TGV buvo 2 479,9 (2 264,5, 2 715,8) ir 1 421,2 (1 283,0, 1 574,4) atitinkamai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

ir Spikevax (original) stiprinamosios dozės grupėse, o GVS (97,5 % PI) buvo 1,75 (1,49, 2,04), kuris atitiko iš anksto nustatytą pranašumo kriterijų (PI apatinė riba > 1).

*Antikūnų išliekamumas po trijų mėnesių nuo Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 stiprinamosios vakcinos prieš COVID-19 suleidimo*

Tyrimo P205 G dalies dalyviai buvo paeiliui įtraukti į tyrimą, kuriame gavo 50 mikrogramų Spikevax (original) (n = 376) arba Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) vakcinos kaip antrąją stiprinamąją dozę. Tiriamiesiems, kurie prieš stiprinamąją dozę nebuvo užsikrėtę SARS-CoV-2, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 po trijų mėnesių sukėlė Omicron-BA.1 neutralizuojančių antikūnų titrus (stebėtas TGV), kurie buvo gerokai didesni (964,4 [834,4, 1 114,7]) nei po Spikevax (original) suleidimo (624,2 [533,1, 730,9]), tuo tarpu stiprinamųjų dozių sukelti titrai prieš senąją SARS-CoV-2 padermę buvo panašūs.

*Klinikinis veiksmingumas suaugusiems*

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, stebėtojai koduotas suaugusiųjų III fazės klinikinis tyrimas (NCT04470427), į kurį nebuvo įtraukti asmenys, kurių nusilpęs imunitetas arba kuriems 6 mėnesių laikotarpiu buvo skiriama imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, taip pat nėščios moterys arba asmenys, kuriems anksčiau nustatytas užsikrėtimas SARS-CoV-2. Asmenis, kuriems nustatyta stabili žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) liga, buvo galima įtraukti į tyrimą. Gripo vakcina buvo galima skiepyti, likus 14 dienų iki bet kurios iš Spikevax (original) dozių suleidimo arba praėjus 14 dienų po suleidimo. Be to, turėjo praeiti mažiausiai 3 mėnesiai po kraujo / plazmos preparatų ar imunoglobulinų suleidimo tiriamiesiems, kad jiems būtų galima suleisti placebo arba Spikevax (original).

Iš viso stebėtas 30 351 tiriamasis, ar jiems neišsivystė COVID-19 liga; stebėjimo trukmės mediana buvo 92 dienos (ribos: 1–122).

Į pirminę veiksmingumo analizės populiaciją (vadinamą protokolo reikalavimus atitinkančia grupe, angl. *Per Protocol Set* arba PPS) įtraukti 28 207 tiriamieji, kuriems suleista Spikevax (original) (n = 14 134) arba placebo (n = 14 073), kurie pradinio vertinimo metu nesirgo SARS-CoV-2. PPS tyrimo populiaciją sudarė 47,4 % moterų, 52,6 % vyrų, 79,5 % baltodžių, 9,7 % afroamerikiečių, 4,6 % azijiečių ir 6,2 % kitų rasių atstovų. 19,7 % dalyvių save priskyrė ispanų arba Lotynų Amerikos kilmės asmenims. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 53 metai (ribos – 18–94). Į PPS buvo leista įtraukti tiriamuosius, kuriems antrosios dozės suleidimo (paskirto 29-ą dieną) laikotarpis buvo nuo -7 iki +14 dienų. 98 % paskiepytųjų antrąją dozę gavo, praėjus nuo 25 iki 35 dienų po pirmosios dozės suleidimo (atitinkamai nuo -3 iki +7 dienų maždaug 28 dienų intervalu).

COVID-19 atvejai buvo patvirtinti atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT PGR) tyrimu, atvejus taip pat patvirtino Klinikinio vertinimo komitetas. Bendras vakcinos veiksmingumas ir veiksmingumas pagal pagrindines amžiaus grupes pateiktas 5 lentelėje.

**5 lentelė. Vakcinos veiksmingumo analizė: patvirtinta COVID-19<sup>#</sup> nepriklausomai nuo sunkumo, prasidėjusi praėjus mažiausiai 14 dienų po 2-osios dozės – PPS**

Amžiaus grupė (metai)	Spikevax (original)			Placebas			Vakcinos veiksmingumas, % (95 % PI)*
	Tiriamieji N	COVID-19 atvejai n	COVID-19 sergamumo rodiklis 1 000-iiui asmens metų	Tiriamieji N	COVID-19 atvejai n	COVID-19 sergamumo rodiklis 1 000-iiui asmens metų	
Iš viso (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Nuo 18 iki < 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)
Nuo ≥ 65 iki < 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 % (NE, 100)

# COVID-19: simptominė COVID-19, kuriai patvirtinti turi būti teigiamas AT-PGR rezultatas ir bent 2 sisteminiai simptomai arba 1 kvėpavimo simptomas. Atvejai, nustatyti praėjus mažiausiai 14 dienų po 2-osios dozės.

\* Vakcinos veiksmingumas ir 95 % pasikliautinasis intervalas (PI) pagal stratifikuotą Cox proporcinį rizikos modelį

\*\* PI nepakoreguotas pagal daugialypiškumą. Pagal daugialypiškumą pakoreguota statistinė analizė buvo atlikta atliekant tarpinę analizę, paremtą mažesniu čia nepateiktų COVID-19 atvejų skaičiumi.

Tarp visų PPS tiriamųjų vakcinos grupėje nebuvo pranešta apie sunkius COVID-19 atvejus, palyginti su 30 iš 185 (16%) atvejų, nustatytų placebo grupėje. Iš 30 dalyvių, sergančių sunkia liga, 9 buvo hospitalizuoti, 2 iš jų buvo paguldyti į intensyviosios terapijos skyrių. Dauguma likusių sunkių atvejų atitiko tik sunkios ligos deguonies prisotinimo (SpO2) kriterijų ( $\leq 93$  % kvėpuojant patalpos orą).

Spikevax (original) veiksmingumas siekiant išvengti COVID-19, neatsižvelgiant į ankstesnę užsikrėtimą SARS-CoV-2 (nustatytą pradinio vertinimo metu atlikus serologinį ir nosiaryklės tepinėlio mėginio tyrimus), praėjus mažiausiai 14 dienų po 2-osios dozės, buvo 93,6 % (95 % PI: 88,6, 96,5).

Be to, pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties pogrupių analizės parodė panašius veiksmingumo įverčius skirtingose lyčių, etninės kilmės grupėse bei dalyviams, sergantiems greutinėmis ligomis, susijusiomis su didele sunkios COVID-19 ligos formos rizika.

*Suaugusiųjų imunogeniškumas po stiprinamosios dozės (0,25 ml, 50 mikrogramų)*

Spikevax (original) stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas vertinami tebevykstančiame II fazės, atsiktinių imčių, stebėtojiui koduotame, placebo kontroliuojamame dozės patvirtinimo tyrime su 18 metų ir vyresniais dalyviais (NCT04405076). Šiame tyrime 198 tiriamiesiems buvo suleistos dvi Spikevax (original) vakcinos dozės (0,5 ml, 100 mikrogramų; 1 mėnesio intervalu) kaip pirminės vakcinacijos kursas. Atvirojoje fazėje 149 tiriamiesiems (protokolo reikalavimus atitinkančiai grupei) buvo suleista viena stiprinamoji dozė (0,25 ml, 50 mikrogramų), praėjus bent 6 mėnesiams po pirminės vakcinacijos antrosios dozės suleidimo. Buvo įrodyta, kad viena stiprinamoji dozė (0,25 ml, 50 mikrogramų) sukėlė neutralizuojančiųjų antikūnų kiekio geometrinio vidurkio kartinį padidėjimą (GVKP) yra 12,99 karto (95 PI: 11,04, 15,29), lyginant jų kiekį prieš stiprinamosios dozės suleidimą su kiekiu, praėjus 28 dienoms po stiprinamosios dozės suleidimo. Lyginant situaciją, praėjus 28 dienoms po 2 dozės (pirminė vakcinacija), su situacija, praėjus 28 dienoms po stiprinamosios dozės suleidimo, neutralizuojančiųjų antikūnų GVKP buvo 1,53 (95 % PI: 1,32, 1,77).

*Suaugusiųjų imunogeniškumas po stiprinamosios dozės, kai pirminė vakcinacija atlikta kita registruota COVID-19 vakcina*

Skiepijimo stiprinamąją Spikevax (original) doze po pirminio skiepijimo įvairiomis vakcinomis saugumas ir imunogeniškumas tirti tyrėjo inicijuotu tyrimu su 154 tiriamaisiais. Minimalus laiko intervalas tarp pirminės vakcinacijos vektorine arba RNR COVID-19 vakcina ir stiprinamosios injekcijos naudojant Spikevax (original) buvo 12 savaičių (intervalas: nuo 12 iki 20,9 savaičių). Šiame tyrime buvo leidžiama 100 mikrogramų dozė. Neutralizuojančiųjų antikūnų titrai, išmatuoti pseudovirusų neutralizacijos tyrimu, vertinti 1-ąją dieną prieš skiepijant ir 15-ąją bei 29-ąją parą po stiprinamosios dozės suleidimo. Atsakas į stiprinamąją dozę nustatytas, nepriklausomai nuo pirminės vakcinacijos.

Turimi tik trumpalaikio imunogeniškumo duomenys; ar yra ilgalaikė apsauga ir ar susidaro imunologinė atmintis, šiuo metu nežinoma.

*Septynių COVID-19 vakcinų, suleistų kaip trečioji (stiprinamoji) dozė JK, saugumas ir imunogeniškumas*

COV-BOOST yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, II fazės, tyrėjų inicijuotas skiepijimo trečiąja stiprinamąją doze nuo COVID-19 tyrimas, skirtas išsamiam imunologiniam poveikiui iširti. Jame dalyvavo 30 metų arba vyresni tiriamieji, kurių fizinė sveikata buvo gera (leista dalyvauti sergantiems lengvomis arba vidutinio sunkumo gerai kontroliuojamomis gretutinėmis ligomis). Tiriamieji buvo skiepyti dviem Pfizer–BioNTech arba Oxford–AstraZeneca dozėmis (pirmoji dozė suleista 2020 m. gruodžio mėn., 2021 m. sausio mėn. arba 2021 m. vasario mėn.), o po antrosios dozės suleidimo iki įtraukimo į tyrimą buvo praėjusios bent 84 paros. Spikevax (original) sustiprino antikūnų ir neutralizuojamąjį atsakus bei buvo gerai toleruota, nepriklausomai nuo to, kokia vakcina vartota pirminės vakcinacijos metu. Šiame tyrime buvo leidžiama 100 mikrogramų dozė. Neutralizuojančiųjų antikūnų titrai, išmatuoti pseudovirusų neutralizacijos tyrimu, vertinti 28-ąją parą po stiprinamosios dozės suleidimo.

*Klinikinis veiksmingumas 12–17 metų paaugliams*

Tebevyksta II/III fazės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, stebėtojų koduotas paauglių klinikinis tyrimas (NCT04649151), skirtas Spikevax (original) saugumui, reaktogeniškumui ir veiksmingumui 12–17 metų paaugliams įvertinti. Į tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, žinomai sirgę SARS-CoV-2 infekcija. Iš viso 3 732 dalyviai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo paskirstyti vartoti 2 dozes Spikevax (original) arba fiziologinio tirpalo placebo 1 mėnesio intervalu.

Antrinė veiksmingumo analizė buvo atlikta su 3 181 tiriamuoju asmeniu iš protokolo reikalavimus atitinkančios grupės; šie asmenys gavo dvi Spikevax (original) (n = 2 139) arba placebo (n = 1 042) dozes ir jų SARS-CoV-2 tyrimo rezultatai per pradinį įvertinimą buvo neigiami. Spikevax (original) ir placebo vartoję dalyviai neturėjo žymesnių demografinių arba ankstesnės medicininės būklės skirtumų.

COVID-19 buvo apibrėžiamas kaip simptominis COVID-19, patvirtintas teigiamu AT-PGR tyrimo rezultatu ir bent dviem sisteminiais simptomais arba vienu kvėpavimo sutrikimo simptomu. Atvejai nustatyti, praėjus mažiausiai 14 dienų po antrosios dozės suleidimo.

Spikevax (original) grupėje simptominių COVID-19 atvejų nebuvo, o placebo grupėje buvo 4 simptominiai COVID-19 atvejai.

*Imunogeniškumas 12–17 metų paaugliams po pirminės vakcinacijos Spikevax*

Ne prastesnio poveikio analizė, kuria vertinti SARS-CoV-2 50 % neutralizuojantys titrai ir serologinio atsako dažnis, praėjus 28 dienoms po 2-osios dozės, buvo atlikta su protokolo reikalavimus atitinkančiomis imunogeniškumo vertinimo tiriamųjų grupėmis, sudarytomis iš 12–17 metų paauglių (n = 340), paauglių tyrime ir 18–25 metų asmenų (n = 296), dalyvaujančių suaugusiųjų tyrime. Pradinio vertinimo metu nebuvo imunologinių arba virusologinių įrodymų, kad tiriamieji anksčiau būtų sirgę SARS-CoV-2 infekcija. 12–17 metų paaugliams neutralizuojančiųjų antikūnų titrų geometrinių vidurkių santykis (GVS), palyginus su šiuo rodikliu 18–25 metų asmenimis, buvo 1,08

(95 % PI: 0,94, 1,24). Serologinio atsako dažnio skirtumas buvo 0,2 % (95 % PI: -1,8, 2,4). Buvo pasiekti ne prastesnio poveikio kriterijai (GVS rodmenis 95 % PI apatinė riba > 0,67 ir serologinio atsako dažnio skirtumo 95 % PI apatinė riba > -10 %).

#### *Imunogeniškumas 12–17 metų paaugliams po Spikevax (original) stiprinamosios dozės*

Pagrindinis imunogeniškumo tikslas šio tyrimo stiprinamosios dozės etape buvo nustatyti stiprinamosios dozės veiksmingumą 12–17 metų dalyviams, palyginant imuninius atsakus po stiprinamosios dozės (29 dieną) su atsakais, gautais po antrosios pirminės vakcinacijos dozės (57 dieną) suaugusiųjų tyrime dalyvavusiems jauniems suaugusiesiems (18–25 metų). 50 mikrogramų Spikevax stiprinamosios dozės veiksmingumas nustatomas, jei po stiprinamosios dozės imuninis atsakas (nAb koncentracijos geometrinis vidurkis [KGV] ir serologinio atsako dažnumas [SAD]) atitinka iš anksto nustatytus ne prastesnio poveikio kriterijus (tiek KGV, tiek SAD), palyginti su atsaku, nustatytu po 100 mikrogramų Spikevax pirminės vakcinacijos tarp jaunų suaugusiųjų (18–25 metų), dalyvavusių pagrindiniame suaugusiųjų veiksmingumo tyrime.

Atvirajame šio tyrimo etape 12–17 metų dalyviai gavo vieną stiprinamąją dozę, praėjus ne mažiau kaip 5 mėnesiams po pirminės vakcinacijos užbaigimo (dvi dozės 1 mėnesio intervalu). Pirminės imunogeniškumo analizės populiaciją sudarė 257 dalyviai, gavę stiprinamąją dozę šiame tyrime, ir atsitiktinai pasirinktas 295 dalyvių pogrupis iš jaunų suaugusiųjų tyrimo (nuo  $\geq 18$  iki  $\leq 25$  metų), kuris prieš tai baigė pirminės dviejų Spikevax dozių su vieno mėnesio intervalu vakcinacijos kursą. Abi į analizuojamą populiaciją įtrauktų dalyvių grupės neturėjo serologinių ar virusologinių SARS-CoV-2 infekcijos įrodymų atitinkamai prieš pirmąją pirminės vakcinacijos dozę ir prieš stiprinamąją dozę.

Paauglių stiprinamosios dozės 29 dienos KGV GVS lyginamas su jaunuolių KGV: 57 dienos GVS buvo 5,1 (95 % PI: 4,5, 5,8), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (t. y. apatinė 95 % PI riba > 0,667 (1/1,5); taškinis įvertis  $\geq 0,8$ ); SAD skirtumas buvo 0,7 % (95 % PI: -0,8, 2,4), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (serologinio atsako dažnio skirtumo 95 % PI apatinė riba > -10 %).

257 dalyviams nAb KGV prieš stiprinamąją dozę (stiprinamosios dozės 1-ąją dieną) buvo 400,4 (95 % PI: 370,0, 433,4); 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės KGV buvo 7 172,0 (95 % PI: 6 610,4, 7 781,4). 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės KGV padidėjo maždaug 18 kartų, palyginti su KGV prieš stiprinamąją dozę, o tai rodo stiprinamosios dozės veiksmingumą paaugliams. SAD buvo 100 (95 % PI: 98,6, 100,0).

Iš anksto nustatyti pirminio imunogeniškumo tikslo sėkmės kriterijai buvo pasiekti, todėl, atlikus suaugusiųjų tyrimą, galima daryti išvadą apie vakcinės veiksmingumą.

#### *Klinikinis veiksmingumas 6–11 metų vaikams*

JAV ir Kanadoje tebevyksta II/III fazės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, stebėtojai koduotas pediatriškas klinikinis tyrimas (NCT04796896), skirtas Spikevax (original) saugumui, reaktogeniškumui ir veiksmingumui 6–11 metų vaikams įvertinti. Į tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, žinomai sirgę SARS-CoV-2 infekcija. Iš viso 4 011 dalyvių atsitiktine tvarka santykiu 3:1 buvo paskirti vartoti 2 dozes Spikevax (original) arba fiziologinio tirpalo placebo 1 mėnesio intervalu.

Antrinė veiksmingumo analizė, skirta patvirtintiems COVID-19 atvejams įvertinti, atlikta su 3 497 protokolo reikalavimus atitinkančios grupės tiriamųjų duomenimis, gautais iki duomenų rinkimo pabaigos 2021 m. lapkričio 10 d. Šiems tiriamiesiems suleista po dvi Spikevax (original) (n = 2 644; 0,25 ml 0-inį ir 1-ąjį mėnesiais) arba placebo (n = 853) dozes ir jų SARS-CoV-2 tyrimo rezultatai pradinio vertinimo metu buvo neigiami. Spikevax (original) ir placebo vartoję dalyviai neturėjo žymesnių demografinių skirtumų.

COVID-19 liga buvo apibrėžiama kaip simptominė COVID-19 liga, patvirtinta teigiamu AT-PGR tyrimo rezultatu ir bent 2 sisteminiais simptomais arba 1 kvėpavimo sutrikimo simptomu. Atvejai nustatyti, praėjus mažiausiai 14 dienų po antrosios dozės suleidimo.



Spikevax (original) grupėje nustatyti trys COVID-19 ligos atvejai (0,1 %), o placebo grupėje nustatyti keturi COVID-19 ligos atvejai (0,5 %).

#### *Imunogeniškumas 6–11 metų vaikams*

Analizė, kuria vertinti SARS-CoV-2 50 % neutralizuojantys titrai ir serologinio atsako dažnis, praėjus 28 dienoms po 2-osios dozės suleidimo, buvo atlikta su 6–11 metų vaikų pogrupiu (n = 319) pediatriiniame tyrime ir 18–25 metų asmenų pogrupiu (n = 295) suaugusiųjų tyrime. Pradinio vertinimo metu nebuvo imunologinių arba virusologinių įrodymų, kad tiriamieji anksčiau būtų sirgę SARS-CoV-2 infekcija. 6–11 metų vaikams neutralizuojančių antikūnų titrų GVS, palyginus su šiuo rodikliu 18–25 metų asmenimis, buvo 1,239 (95 % PI: 1,072, 1,432). Serologinio atsako dažnio skirtumas buvo 0,1 % (95 % PI: -1,9, 2,1). Buvo pasiekti ne prastesnio poveikio kriterijai (GVS rodmenis 95 % PI apatinė riba > 0,67 ir serologinio atsako dažnio skirtumo 95 % PI apatinė riba > -10 %).

#### *Imunogeniškumas 6–11 metų vaikams po Spikevax (original) stiprinamosios dozės*

Pagrindinis imunogeniškumo tikslas šio tyrimo stiprinamosios dozės etape yra nustatyti stiprinamosios dozės veiksmingumą 6–11 metų dalyviams, palyginant imuninius atsakus po stiprinamosios dozės (29 dieną) su atsakais, gautais po antrosios pirminės vakcinacijos dozės (57 dieną) tame tyrime, kur buvo pasiektas 93 % efektyvumas. 25 mikrogramų Spikevax stiprinamosios dozės veiksmingumas nustatomas, jei po stiprinamosios dozės imuninis atsakas (neutralizuojančių antikūnų [nAb] koncentracijos geometrinis vidurkis [KGV] ir serologinio atsako dažnumas [SAD]) atitinka iš anksto nustatytus ne prastesnio poveikio kriterijus (tiek KGV, tiek SAD), palyginti su atsaku, nustatytu po 100 mikrogramų Spikevax pirminės vakcinacijos tarp jaunų suaugusiųjų (18–25 metų), dalyvavusių pagrindiniame suaugusiųjų veiksmingumo tyrime.

Atvirajame šio tyrimo etape 6–11 metų dalyviai gavo vieną stiprinamąją dozę, praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po pirminės vakcinacijos užbaigimo (dvi dozės 1 mėnesio intervalu). Pirminės imunogeniškumo analizės populiaciją sudarė 95 dalyviai 6–11 metų grupėje, gavę stiprinamąją dozę, ir atsitiktinai pasirinktas 295 dalyvių pogrupis iš jaunų suaugusiųjų tyrimo, kuris prieš tai baigė pirminės dviejų Spikevax dozių su vieno mėnesio intervalu vakcinacijos kursą. Abi į analizuojamą populiaciją įtrauktų dalyvių grupės neturėjo serologinių ar virusologinių SARS—oV—infekcijos įrodymų atitinkamai prieš pirmąją pirminės vakcinacijos dozę ir prieš stiprinamąją dozę.

95 dalyvių KGV 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės buvo 5 847,5 (95 % PI: 4 999,6, 6 839,1). SAD buvo 100 (95 % PI: 95,9, 100,0). Buvo lyginamas 6–11 metų vaikų grupės, kurioje prieš skiepijimą SARS-CoV-2 buvo neigiamas, serumo nAb kiekis imunogeniškumo protokolo reikalavimus atitinkančioje grupėje su jaunų suaugusiųjų (18–25 metų) serumo nAb kiekiais. GVS 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės, lyginant su 57-osios dienos KGV jaunų suaugusiųjų grupėje, buvo 4,2 (95 % PI: 3,5, 5,0), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (t. y. apatinė 95 % PI riba > 0,667); SAD skirtumas buvo 0,7 % (95 % PI: -3,5, 2,4), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (serologinio atsako dažnio skirtumo apatinė 95 % PI riba > -10 %).

Iš anksto nustatyti pirminio imunogeniškumo tikslo sėkmės kriterijai buvo pasiekti, todėl galima daryti išvadą apie stiprinamosios dozės vakcinos veiksmingumą. Greitas išiminimo atsakas, pasireiškęs per 4 savaites po stiprinamosios dozės suleidimo, įrodo, kad pirminė vakcinacija Spikevax sukėlė stiprų pradinį impulsą.

#### *Klinikinis veiksmingumas nuo 6 mėnesių iki 5 metų vaikams*

Atliekamas II/III fazės tyrimas, kurio tikslas yra įvertinti Spikevax saugumą, toleravimą, reaktogeniškumą ir veiksmingumą sveikiems nuo 6 mėnesių iki 11 metų vaikams. Tyrime dalyvavo 3 amžiaus grupių vaikai: nuo 6 metų iki 11 metų, nuo 2 metų iki 5 metų ir nuo 6 mėnesių iki 23 mėnesių.

Aprašomoji veiksmingumo analizė, vertinant patvirtintus COVID-19 atvejus, sukaupus iki duomenų rinkimo pabaigos 2022 m. vasario 21 d., buvo atlikta 5 476 tiriamiesiems nuo 6 mėnesių iki 5 metų, kuriems suleistos dvi Spikevax (n = 4 105) arba placebo (n = 1 371) dozės (0-inį ir 1-ąjį mėnesiais) ir

kurių SARS-CoV-2 tyrimo rezultatas pradinio vertinimo metu buvo neigiamas (vadinama veiksmingumo protokolo reikalavimus atitinkančia grupe). Spikevax ir placebą vartoję tiriamieji neturėjo žymesnių demografinių skirtumų.

Veiksmingumo stebėjimo po 2-osios dozės mediana buvo 71 diena 2–5 metų tiriamiesiems ir 68 dienos 6–23 mėnesių tiriamiesiems.

Vakcinos veiksmingumas šiame tyrime buvo stebimas tuo laikotarpiu, kai populiacijoje vyravo B.1.1.1.529 (Omicron) atmaina.

Vakcinos veiksmingumas (VV) 2-ojoje dalyje, skirtoje veiksmingumo protokolo reikalavimus atitinkančiai grupei, sudarytai iš COVID-19 atvejų, praėjus 14 ar daugiau dienų po 2-osios dozės suleidimo, taikant „COVID-19 P301 atvejų apibrėžtį“ (t. y. apibrėžtį, naudotą pagrindiniame suaugusiųjų veiksmingumo tyrime), buvo 46,4 % (95 % PI: 19,8, 63,8) 2–5 metų vaikams ir 31,5 % (95 % PI: -27,7, 62,0) 6–23 mėnesių vaikams.

#### *Imunogeniškumas nuo 6 mėnesių iki 5 metų vaikams*

Palyginus 2–5 metų vaikų 57-osios dienos nAk atsakus šioje 2-osios dalies imunogeniškumo protokolo reikalavimus atitinkančioje grupėje (n = 264; 25 mikrogramai) su jaunų suaugusiųjų (n = 295; 100 mikrogramų), GVS buvo 1,014 (95 % PI: 0,881, 1,167), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (t. y. GVS rodmens 95 % PI apatinė riba buvo  $\geq 0,67$ ; taškinis įvertis  $\geq 0,8$ ). Geometrinio vidurkio padidėjimas kartais (GVPK) nuo pradinio vertinimo iki 57-osios dienos šiems vaikams buvo 183,3 (95 % PI: 164,03, 204,91). Serologinio atsako dažnio (SAD) skirtumas tarp vaikų ir jaunų suaugusiųjų buvo -0,4 % (95 % PI: -2,7 %, 1,5 %), ir tai taip pat atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (SAD skirtumo apatinė 95 % PI riba  $> -10$  %).

Palyginus 6–23 mėnesių kūdikių ir mažų vaikų 57-osios dienos nAk atsakus šioje 2-osios dalies imunogeniškumo protokolo reikalavimus atitinkančioje grupėje (n = 230; 25 mikrogramai) su jaunų suaugusiųjų (n = 295; 100 mikrogramų), GVS buvo 1,280 (95 % PI: 1,115, 1,470), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (t. y. GVS rodmens 95 % PI apatinė riba buvo  $\geq 0,67$ ; taškinis įvertis  $\geq 0,8$ ). Kūdikių / mažų vaikų ir jaunų suaugusiųjų SAD rodiklių skirtumas buvo 0,7 % (95 % PI: -1,0 %, 2,5 %), ir tai taip pat atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (serologinio atsako dažnio skirtumo apatinė 95 % PI riba  $> -10$  %).

Taigi iš anksto nustatyti pirminio imunogeniškumo tikslo sėkmės kriterijai buvo pasiekti abiejose amžiaus grupėse, todėl galima daryti išvadą, kad 25 mikrogramų vakcina yra veiksminga tiek 2–5 metų vaikams, tiek 6–23 mėnesių kūdikiams ir mažiems vaikams (6 ir 7 lentelės).

**6 lentelė. Koncentracijos geometrinio vidurkio santykio ir serologinio atsako dažnio suvestinė – 6–23 mėnesių asmenų palyginimas su 18–25 metų tiriamaisiais – imunogeniškumo protokolo reikalavimus atitinkančia grupe**

		Nuo 6 mėnesių iki 23 mėnesių n = 230	Nuo 18 metų iki 25 metų n = 291	6–23 mėnesių / 18–25 metų	
Tyrimas	Laiko taškas	KGV (95 % PI)*	KGV (95 % PI)*	KGV santykis (95 % PI) <sup>a</sup>	Ne prastesnio rezultato tikslas pasiektas (T/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralizacijos tyrimas <sup>c</sup>	28 dienos po 2 dozės	1 780,7 (1 606,4, 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1, 1 524,2)	1,3 (1,1, 1,5)	T
		<b>Serologinis atsakas % (95 % PI)<sup>d</sup></b>	<b>Serologinis atsakas % (95 % PI)<sup>d</sup></b>	<b>Serologinio atsako dažnio skirtumas % (95 % PI)<sup>e</sup></b>	
		100 (98,4, 100)	99,3 (97,5, 99,9)	0,7 (-1,0, 2,5)	

KGV = koncentracijos geometrinis vidurkis

n = tiriamųjų, kurių duomenų netrūko, skaičius pradinio vertinimo metu ir 57 dieną

\* Antikūnų vertės, nurodytos kaip mažesnės už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (AKNR), pakeičiamos į 0,5 x AKNR. Vertės, didesnės už viršutinę kiekybinio nustatymo ribą (VKNR), pakeičiamos į VKNR, jei faktinių verčių nėra.

<sup>a</sup> Logaritmiškai transformuoti antikūnų lygiai analizuojami taikant kovariacijos analizės (ANCOVA) modelį, kuriame grupės kintamasis (tiriamieji nuo 6 mėnesių iki 5 metų ir jauni suaugusieji) yra fiksuotas efektas. Gauti MK vidurkiai, MK vidurkių skirtumai ir 95 % PI yra transformuojami į pradinį pavidalą, kad būtų galima juos pateikti.

<sup>b</sup> Ne prastesnis rezultatas konstatuojamas, jeigu KGV santykio dvipusio 95 % PI apatinė riba yra didesnė nei 0,67 ir taškinis įvertis yra > 0,8, o serologinio atsako dažnio skirtumo dvipusio 95 % PI apatinė riba yra didesnė nei -10 % ir taškinis įvertis yra > -5 %.

<sup>c</sup> Galutinis antikūnų koncentracijos geometrinis vidurkis (KGV), išreikštas AU/ml, buvo nustatytas naudojant SARS-CoV-2 mikroneutralizacijos testą.

<sup>d</sup> Serologinis atsakas į vakcinaciją, būdingas SARS-CoV-2 RVP neutralizuojančių antikūnų koncentracijai, tiriamojo lygmenyje protokole apibrėžiamas kaip pokytis nuo mažesnės už AKNR vertės iki 4 x AKNR arba didesnės vertės arba padidėjimas bent 4 kartus, jei pradinė vertė yra lygi arba didesnė už AKNR. Serologinio atsako 95 % PI apskaičiuotas taikant *Clopper-Pearson* metodą.

<sup>e</sup> Serologinio atsako dažnio skirtumo 95 % PI apskaičiuotas taikant *Miettinen-Nurminen* (balų) pasikliautinumo ribas.

**7 lentelė. Koncentracijos geometrinio vidurkio santykio ir serologinio atsako dažnio suvestinė – 2-5 metų asmenų palyginimas su 18–25 metų tiriamaisiais – imunogeniškumo protokolo reikalavimus atitinkančia grupe**

		Nuo 2 metų iki 5 metų n = 264	Nuo 18 metų iki 25 metų n = 291	2–5 metų / 18–25 metų	
Tyrimas	Laiko taškas	KGV (95 % PI)*	KGV (95 % PI)*	KGV santykis (95 % PI) <sup>a</sup>	Ne prastesnio rezultato tikslas pasiektas (T/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralizacijos tyrimas <sup>c</sup>	28 dienos po 2 dozės	1 410,0 (1 273,8, 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5, 1 532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	T
		<b>Serologinis atsakas % (95 % PI)<sup>d</sup></b>	<b>Serologinis atsakas % (95 % PI)<sup>d</sup></b>	<b>Serologinio atsako dažnio skirtumas % (95 % PI)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	–0,4 (–2,7, 1,5)	

KGV = koncentracijos geometrinis vidurkis

n = tiriamųjų, kurių duomenų netrūko, skaičius pradinio vertinimo metu ir 57 dieną

\* Antikūnų vertės, nurodytos kaip mažesnės už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (AKNR), pakeičiamos į 0,5 x AKNR. Vertės, didesnės už viršutinę kiekybinio nustatymo ribą (VKNR), pakeičiamos į VKNR, jei faktinių verčių nėra.

<sup>a</sup> Logaritmiškai transformuoti antikūnų lygiai analizuojami taikant kovariacijos analizės (ANCOVA) modelį, kuriame grupės kintamasis (tiriamieji nuo 6 mėnesių iki 5 metų ir jauni suaugusieji) yra fiksuotas efektas. Gauti MK vidurkiai, MK vidurkių skirtumai ir 95 % PI yra transformuojami į pradinį pavidalą, kad būtų galima juos pateikti.

<sup>b</sup> Ne prastesnis rezultatas konstatuojamas, jeigu KGV santykio dvipusio 95 % PI apatinė riba yra didesnė nei 0,67 ir taškinis įvertis yra > 0,8, o serologinio atsako dažnio skirtumo dvipusio 95 % PI apatinė riba yra didesnė nei –10 % ir taškinis įvertis yra > –5 %.

<sup>c</sup> Galutinis antikūnų koncentracijos geometrinis vidurkis (KGV), išreikštas AU/ml, buvo nustatytas naudojant SARS-CoV-2 mikroneutralizacijos testą.

<sup>d</sup> Serologinis atsakas į vakcinaciją, būdingas SARS-CoV-2 RVP neutralizuojančių antikūnų koncentracijai, tiriamojo lygmenyje protokole apibrėžiamas kaip pokytis nuo mažesnės už AKNR vertės iki 4 x AKNR arba didesnės vertės arba padidėjimas bent 4 kartus, jei pradinė vertė yra lygi arba didesnė už AKNR. Serologinio atsako 95 % PI apskaičiuotas taikant *Clopper-Pearson* metodą.

<sup>e</sup> Serologinio atsako dažnio skirtumo 95 % PI apskaičiuotas taikant *Miettinen-Nurminen* (balų) pasikliautinumo ribas.

#### *Imunogeniškumas solidinio organo tansplantato recipientams*

Spikevax (original) saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas vertinti dviejų dalių, 3b fazės, atvirajame tyrime su suaugusiais solidinio organo tansplantato (SOT) recipientais, įskaitant inkstų ir kepenų transplantatus (mRNA-1273-P304). Buvo skiriama 100 mikrogramų (0,5 ml) dozė, kuri buvo tyrimo vykdymo metu registruota dozė.

A dalies metu 128 SOT recipientams buvo skiriama trečioji Spikevax (original) dozė. B dalyje 159 SOT recipientams buvo skiriama stiprinamoji dozė, praėjus ne mažiau kaip 4 mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo.

Imunogeniškumas šiame tyrime vertintas matuojant neutralizuojančių antikūnų prieš pseudovirusą, ekspresuojantį senąją SARS-CoV-2 (D614G) padermę, kiekius praėjus 1 mėnesiui po 2-osios dozės, 3-osios dozės, stiprinamosios dozės ir ne daugiau kaip 12 mėnesiams nuo paskutinės dozės A dalyje bei ne daugiau kaip 6 mėnesiams nuo stiprinamosios dozės B dalyje vartojimo.

Trys Spikevax (original) dozės sukėlė neutralizuojančiųjų antikūnų titrų padidėjimą, palyginti su buvusiais titrais prieš suleidžiant 1-ąją dozę ir po 2-osios dozės suleidimo. Serologinis atsakas nustatytas didesnei daliai SOT recipientų, kuriems buvo skirtos trys dozės, palyginti su tiriamaisiais asmenimis, kuriems buvo skirtos dvi dozės. Neutralizuojančiųjų antikūnų kiekis, nustatytas kepenų SOT recipientams, kuriems buvo skirtos trys dozės, buvo panašus į atsaką po 2-osios dozės suleidimo suaugusiems asmenims, kurių imunitetas nebuvo nusilpęs ir kurių SARS-CoV-2 rezultatai pradinio įvertinimo metu buvo neigiami. Neutralizuojančiųjų antikūnų atsakas skaitine išraiška po 3-osios dozės ir toliau buvo mažesnis inkstų SOT recipientams, palyginti su kepenų SOT recipientais. Neutralizuojančiųjų antikūnų kiekis, nustatytas praėjus vienam mėnesiui po 3-osios dozės, išliko šešis mėnesius, o antikūnų kiekis išliko 26 kartus didesnis ir serologinio atsako dažnis buvo 67 %, palyginti su pradiniu įvertinimu.

Ketvirtoji (stiprinamoji) Spikevax (original) dozė padidino neutralizuojančiųjų antikūnų atsaką SOT recipientams, palyginti su atsaku po 3-osios dozės vartojimo, nepriklausomai nuo anksčiau skirtų vakcinų [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 arba kitas derinys, kurio sudėtyje yra mRNR vakcinų], tačiau inkstų SOT recipientams nustatytas skaitine išraiška mažesnis neutralizuojančiųjų antikūnų atsakas, palyginti su kepenų SOT recipientais.

### Senyvi asmenys

Spikevax (original) buvo įvertinta 6 mėnesių ir vyresniems asmenims, įskaitant 3 768 tiriamuosius, kuriems buvo 65 ir daugiau metų. Spikevax (original) veiksmingumas senyviems (≥ 65 metų) ir jaunesniems suaugusiems (18–64 metų) tiriamiesiems buvo panašus.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Spikevax (original) tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Duomenys nebūtinai.

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

### Bendrasis toksiškumas

Bendrojo toksiškumo tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis (iki 4 į raumenis leidžiamų dozių, viršijančių dozę žmogui, kartą kas 2 savaites). Stebėti laikini ir grįžtami edemos ir eritemos požymiai injekcijos vietoje bei laikini ir grįžtami laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai (įskaitant eozinofilų skaičiaus, dalinio aktyvinto tromboplastino laiko ir fibrinogeno kiekio padidėjimą). Rezultatai rodo, kad toksinio poveikio galimybė žmonėms yra maža.

### Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

*In vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimai buvo atlikti naudojant naują vakcinos lipidinį komponentą SM-102. Rezultatai rodo, kad genotoksinio poveikio galimybė žmonėms yra labai maža. Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant toksinio poveikio vystymuisi tyrimą, žiurkių patelėms į raumenis keturis kartus buvo suleista po 0,2 ml vakcinos, turinčios tą patį kiekį iRNR (100 mikrogramų) ir kitų sudedamųjų dalių, įeinančių

į vieną Spikevax (original) žmogui skirtą dozę: 28 ir 14 dienų iki poravimosi bei 1-ą ir 13-ą vaikingumo dienomis. SARS-CoV-2 antikūnų atsakas patelėms išliko nuo laikotarpio prieš poravimąsi iki tyrimo pabaigos 21-ą žindymo parą, ir toks atsakas taip pat nustatytas vaisiams bei jaunikliams. Su vakcina susijusio nepageidaujamo poveikio patelių vislumui, vaikingumui, embriono, vaisiaus ar jauniklių vystymuisi ar postnataliniam vystymuisi nenustatyta. Duomenų apie Spikevax (original) vakciną perdavimą per placentą arba patekimą į pieną nėra.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

SM-102 (heptadekan-9-ilo 8-{{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino}oktanoatas)

Cholesterolis

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenglikolis-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamolius

Trometamolio hidrochloridas

Acto rūgštis

Natrio acetatas trihidratas

Sacharozė

Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais arba skiesti.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas daugiadozis flakonas (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija)

9 mėnesiai laikant nuo  $-50^{\circ}$  iki  $-15^{\circ}$  C temperatūroje.

9 mėnesių laikotarpiu, išėmus iš šaldiklio, neatidarytame flakone vakciną galima ne daugiau kaip 30 dienų laikyti šaldytuve  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūroje, apsaugotą nuo šviesos.

Cheminis ir fizinis stabilumas taip pat išlieka neatidarytus vakciną flakonus laikant nuo  $-50^{\circ}$  C iki  $-15^{\circ}$  C temperatūroje 12 mėnesių, **su sąlyga, kad atitirpintas ir laikomas nuo  $2^{\circ}$  C iki  $8^{\circ}$  C temperatūroje**, saugant nuo šviesos, **neatidarytas flakonas bus suvartotas ne vėliau kaip per 14 dienų** (vietoj 30 dienų, jeigu būtų laikytas nuo  $-50^{\circ}$  C iki  $-15^{\circ}$  C temperatūroje 9 mėnesius), bet neviršijant bendros 12 mėnesių laikymo trukmės.

- Padėjus vakciną laikyti  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūroje, ant išorinės dėžutės reikia nurodyti naują išmetimo datą laikant  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūroje.
- Jeigu vakcina gaunama  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūros, ją reikia laikyti  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūroje. Tinkamumo laikas ant išorinės dėžutės turėjo būti pažymėtas nurodant naują išmetimo datą laikant  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūroje.

Šiuo laikotarpiu iki 36 valandų gali būti skirta transportavimui  $2^{\circ}$  C –  $8^{\circ}$  C temperatūroje (žr. 6.4 skyrių).

Atšildytos vakciną negalima pakartotinai užšaldyti.

Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytame flakone vakciną galima laikyti  $8^{\circ}$  C –  $25^{\circ}$  C temperatūroje iki 24 valandų.

### Pradurti daugiadoziai flakonai (Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija)

Cheminis ir fizinis vakcinės stabilumas pradūrus flakoną pirmą kartą išlieka 19 valandų, laikant 2 °C – 25 °C temperatūroje (leidžiamu 30 dienų arba 14 dienų vartojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje, įskaitant ir 24 valandas 8 °C – 25 °C temperatūroje). Mikrobiologiniu požiūriu vakciną reikia suvartoti nedelsiant. Nesuvarojus nedelsiant, už vakcinės laikymo laiką ir sąlygas atsako vaistinį preparatą skiriantis asmuo.

### Neatidarytas vienadozis flakonas (Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija)

9 mėn., laikant nuo –50°C iki –15°C temperatūroje.

9 mėnesių laikotarpiu, išėmus iš šaldiklio, vienadozius flakonus galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, saugant nuo šviesos, ne ilgiau kaip 30 dienų.

Cheminis ir fizinis stabilumas taip pat įrodytas neatidarytiems vienadoziams flakonom su vakcina, laikomiems nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje 12 mėnesių, **su sąlyga, kad atitirpinti ir laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje**, saugant nuo šviesos, **vienadoziai flakonai bus suvartoti ne vėliau kaip per 14 dienų** (vietoj 30 dienų, jeigu būtų laikomi nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje 9 mėnesius), bet neviršijant bendros 12 mėnesių laikymo trukmės.

- Padėjus vakciną laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje, ant išorinės dėžutės reikia nurodyti naują išmetimo datą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Jeigu vakcina gaunama 2 °C – 8 °C temperatūroje, ją reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje. Tinkamumo laikas ant išorinės dėžutės turėjo būti pažymėtas nurodant naują išmetimo datą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Šiuo laikotarpiu vienadozius flakonus galima transportuoti iki 36 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (žr. 6.4 skyrių).

Atšildytos vakcinės negalima pakartotinai užšaldyti.

Vienadozius flakonus galima laikyti 8 °C – 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas po išėmimo iš šaldytuvo.

### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

9 mėn., laikant nuo –50°C iki –15°C temperatūroje.

9 mėnesių laikotarpiu, išėmus iš šaldiklio, užpildytus švirkštus galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, saugant nuo šviesos, ne ilgiau kaip 30 dienų (žr. 6.4 skyrių).

Cheminis ir fizinis stabilumas taip pat įrodytas neatidarytiems užpildytiems švirkštams su vakcina, laikomiems nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje 12 mėnesių, **su sąlyga, kad atitirpinti ir laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje**, saugant nuo šviesos, **užpildyti švirkštai turėtų bus suvartoti ne vėliau kaip per 14 dienų** (vietoj 30 dienų, jeigu būtų laikomi nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje 9 mėnesius), bet neviršijant bendros 12 mėnesių laikymo trukmės.

- Padėjus vakciną laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje, ant išorinės dėžutės reikia nurodyti naują išmetimo datą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Jeigu vakcina gaunama 2 °C – 8 °C temperatūroje, ją reikia laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje. Tinkamumo laikas ant išorinės dėžutės turėjo būti pažymėtas nurodant naują išmetimo datą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Užpildytų švirkštų transportavimo trukmę riboja patvirtinta reikalavimus atitinkančio laikymo transportavimo talpyklose trukmė.

Atšildytos vakcinės negalima pakartotinai užšaldyti.

Užpildytus švirkštus galima laikyti 8 °C – 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas po išėmimo iš šaldytuvo.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

##### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija (daugiadoziais flakonais)

Laikyti šaldiklyje nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje.

Atšildžius laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje), negalima pakartotinai užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Pirmą kartą atidaryto daugiadozio flakono laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

##### *Atšildytų daugiadozių flakonų su skysto būvio vakcina transportavimas 2 °C – 8 °C temperatūroje*

Jeigu transportuoti nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje neįmanoma, turimi duomenys rodo, kad vieną arba daugiau atšildytų flakonų su skysto būvio vakcina galima transportuoti iki 36 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (30 dienų arba 14 dienų galiojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje). Atšildžius ir transportavus skysto būvio vakciną 2 °C – 8 °C temperatūroje flakonų nebegalima pakartotinai užšaldyti ir jie turi būti laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje iki naudojimo.

##### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija (vienadoziais flakonais)

Laikyti šaldiklyje nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje.

Atšildžius laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje), negalima pakartotinai užšaldyti.

Vienadozį flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

##### *Atšildytų vienadozių flakonų su skysto būvio vakcina transportavimas 2 °C – 8 °C temperatūroje*

Jeigu transportuoti nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje neįmanoma, turimi duomenys rodo, kad vieną arba daugiau atšildytų vienadozių flakonų su skysto būvio vakcina galima transportuoti iki 36 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (30 dienų arba 14 dienų galiojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje). Atšildžius ir transportavus skysto būvio vakciną 2 °C – 8 °C temperatūroje, vienadozių flakonų nebegalima pakartotinai užšaldyti ir jie turi būti laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje iki naudojimo.

##### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

Laikyti šaldiklyje nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje.

Atšildžius laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje), negalima pakartotinai užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

##### *Atšildytų užpildytų švirkštų su skysto būvio vakcina transportavimas 2 °C – 8 °C temperatūroje*

Jeigu transportuoti nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje neįmanoma, turimi duomenys rodo, kad vieną arba daugiau atšildytų užpildytų švirkštų su skysto būvio vakcina galima transportuoti 2 °C – 8 °C temperatūroje (30 dienų arba 14 dienų galiojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje). Atšildžius ir transportavus skysto būvio vakciną 2 °C – 8 °C temperatūroje, užpildytų švirkštų nebegalima pakartotinai užšaldyti ir jie turi būti laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje iki naudojimo. Užpildytų švirkštų transportavimo trukmę riboja patvirtinta reikalavimus atitinkančio laikymo transportavimo talpyklose trukmė.



## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija (daugiadoziai flakonai)

2,5 ml dispersijos (1 tipo stiklo arba 1 tipui lygiaverčio stiklo, arba ciklinio olefinų polimero su vidine barjerine danga) daugiadoziame flakone su kamščiu (chlorbutilo gumos) ir mėlynu nuplėšiamu plastikiniu dangteliu su sandarikliu (aliuminio sandarikliu).

Pakuotės dydis: 10 daugiadozių flakonų. Kiekviename flakone yra 2,5 ml.

### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija (vienadoziai flakonai)

0,5 ml dispersijos (1 tipo stiklo arba 1 tipo stiklui lygiaverčiame) vienadoziame flakone su kamščiu (chlorbutilo gumos) ir mėlynu nuplėšiamu plastikiniu dangteliu (aliuminio sandarikliu).

Pakuočių dydžiai:

1 vienadozis flakonas

10 vienadozių flakonų

Kiekviename flakone yra 0,5 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

0,5 ml dispersijos užpildytame švirkšte (ciklinio olefinų kopolimero) su stūmoklio kamščiu (padengtu brombutilo guma) ir antgalio dangteliu (brombutilo gumos, be adatos).

Užpildyti švirkštai tiekiami supakuoti į popierinį vidinį padėklą dėžutėje arba į 1 skaidrią lizdinę plokštelę; kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 1 užpildytą švirkštą, arba į 5 skaidrias lizdines plokšteles; kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 2 užpildytus švirkštus.

Pakuočių dydžiai:

1 užpildytas švirkštas

10 užpildytų švirkštų

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Vakciną turi ruošti ir suleisti parengtas sveikatos priežiūros specialistas aseptiniu metodu, kad būtų užtikrintas dispersijos sterilumas.

### Spikevax XBB.1.5 0,1 mg/ml injekcinė dispersija (daugiadoziai flakonai)

Atšildžius vakciną galima vartoti.

Nepurtykite ir neskieskite. Lengvai pasukinėkite flakoną po atšildymo ir prieš kiekvieną ištraukimą.

Patikrinkite, ar flakonas yra su mėlynu nuplėšiamu dangteliu ir ar produkto pavadinimas yra Spikevax XBB.1.5. Jei flakonas turi mėlyną nuplėšiamą dangtelį, o vaistinio preparato pavadinimas yra Spikevax 0,1 mg/ml, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 arba Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, žr. šios sudėties preparato charakteristikų santrauką.

Kamštį geriausia kaskart pradurti vis kitoje vietoje.

Kiekviename daugiadoziame flakone yra papildomas atsarginis kiekis, skirtas užtikrinti, kad būtų galima suleisti 5 dozes po 0,5 ml arba ne daugiau kaip 10 dozių po 0,25 ml, priklausomai nuo asmens amžiaus.

Prieš naudodami atšildykite kiekvieną daugiadozį flakoną vadovaudamiesi toliau pateikta instrukcija (8 lentelė). Kuomet flakonas atšildomas šaldytuve, prieš injekciją maždaug 15 minučių jį palaikykite kambario temperatūroje.

### 8 lentelė. Daugiadozių flakonų atšildymo prieš naudojimą instrukcija

Konfigūracija	Atšildymo instrukcija ir trukmė			
	Atšildymo temperatūra (šaldytuve)	Atšildymo trukmė	Atšildymo temperatūra (kambario temperatūroje)	Atšildymo trukmė
Daugiadozis flakonas	2° C – 8 °C	2 val. 30 minučių	15 °C – 25 °C	1 valanda

**Nurodymai po atšildymo**

**Nepradurtas flakonas**

Maksimali trukmė

30  
dientų

Šaldytuve per 9 mėnesių galiojimo laikotarpį nuo 2 °C iki 8 °C

24  
val.

Vėloje vėloje, ne aukštesnėje nei kambario temperatūroje nuo 8 °C iki 25 °C

ARBA

14  
dientų

Šaldytuve per 12 mėnesių galiojimo laikotarpį nuo 2 °C iki 8 °C

24  
val.

Vėloje vėloje, ne aukštesnėje nei kambario temperatūroje nuo 8 °C iki 25 °C

**Ištraukus pirmąją dozę**

Maksimali trukmė

19  
val.

Šaldytuve arba kambario temperatūroje

Flakoną reikia laikyti nuo 2 °C iki 25 °C temperatūroje. Flakono etiketėje įrašykite išmetimo datą ir laiką. Pradurtą flakoną išmeskite po 19 valandų.

Kiekvieną vakcinos dozę kiekvienai injekcijai ištraukite nauja sterilia adata ir švirkštu, kad nuo vieno asmens neužkrėstumėte kito. Švirkšte esančią dozę reikia suvartoti nedelsiant.

Pradūrus flakoną, pirmajai dozei ištrauktą vakciną reikia suvartoti nedelsiant ir išmesti po 19 valandų.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**NEGALIMA vėl užšaldyti atšildytos vakcinos**

### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija (vienodoziai flakonai)

Atšildyta vakcina yra paruošta vartoti.

Nekratykite ir neskieskite. Lengvai pasukinėkite flakoną po atšildymo ir prieš kiekvieną ištraukimą.

Patikrinkite, ar flakonas turi mėlyną nuplėšiamą dangtelį ir ar vaistinio preparato pavadinimas yra Spikevax XBB.1.5. Jei flakonas turi mėlyną nuplėšiamą dangtelį, o vaistinio preparato pavadinimas yra Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 arba Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, žr. šios sudėties preparato charakteristikų santrauką.

Prieš naudodami atšildykite kiekvieną vienodozį flakoną vadovaudamiesi toliau pateikta instrukcija. Kiekvieną vienodozį flakoną arba dėžutę su 1 arba 10 flakonų galima atšildyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (9 lentelė).

## 9 lentelė. Vienadozių flakonų ir dėžučių atšildymo prieš naudojimą instrukcija

Konfigūracija	Atšildymo instrukcija ir trukmė			
	Atšildymo temperatūra (šaldytuve)	Atšildymo trukmė	Atšildymo temperatūra (kambario temperatūroje)	Atšildymo trukmė
Vienadozis flakonas	2 °C – 8 °C	45 minutės	15 °C – 25 °C	15 minučių
Dėžutė	2 °C – 8 °C	1 val. 45 minutės	15 °C – 25 °C	45 minutės

Jei flakonai atšildyti 2 °C – 8 °C temperatūroje, prieš injekciją kiekvieną flakoną maždaug 15 minučių palaikykite kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C).

### Suleidimas

Vakciną reikia leisti į raumenis. Pageidaujama vieta yra žasto deltinis raumuo. Negalima šios vakcinos leisti į kraujagyslę, po oda arba į odą.

### *Daugiadoziai flakonai*

**Vartojimas**

Po atšildymo ir prieš kiekvieną dozės ištraukimą flakoną atsargiai pasukiokite.  
Atšildžius vakciną galima vartoti. **Nepurtykite ir neskieskite.**

**Prieš injekciją įsitikinkite, kad kiekvienoje dozėje:**

- skystis flakone ir švirkšte yra **baltos arba balkšvos** spalvos
- švirkšte yra tinkamas kiekis vakcinos

Vakcinoje gali būti baltų arba skaidrių preparato daelių.

Jeigu dozė yra nefinkama, spalva yra pakitusi arba yra kitių preparato daelių, vakcinos nevertokite.



### Spikevax XBB.1.5 50 mikrogramų injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

Nekratykite ir neskieskite užpildyto švirkšto turinio.

Kiekvienas užpildytas švirkštas yra skirtas vienkartiniam vartojimui. Atšildyta vakcina yra paruošta vartoti.

Iš kiekvieno užpildyto švirkšto galima suleisti vieną (1) 0,5 ml dozę.

Spikevax XBB.1.5 vakcina yra tiekama vienadoziuose užpildytuose švirkštuose (be adatos), kuriuose yra 0,5 ml (50 mikrogramų andusomerano) iRNR, kuriuos prieš suleidimą reikia atšildyti.

Prieš naudodami atšildykite kiekvieną užpildytą švirkštą vadovaudamiesi toliau pateikta instrukcija. Švirkštus galima atšildyti lizdinėse plokštelėse (kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai, priklausomai nuo pakuotės dydžio) arba pačioje dėžutėje šaldytuve arba kambario temperatūroje (10 lentelė).

**10 lentelė. Spikevax XBB.1.5 užpildytų švirkštų ir dėžučių atšildymo prieš naudojimą instrukcija**

Konfigūracija	Atšildymo instrukcija ir trukmė			
	Atšildymo temperatūra (šaldytuve) (°C)	Atšildymo trukmė (minutės)	Atšildymo temperatūra (kambario temperatūroje) (°C)	Atšildymo trukmė (minutės)
Užpildytas švirkštas lizdinėje plokštelėje	2 – 8	55	15 – 25	45
Dėžutė	2 – 8	155	15 – 25	140

Patikrinkite, ar užpildytame švirkšte esančio vaistinio preparato pavadinimas yra Spikevax XBB.1.5. Jeigu vaistinio preparato pavadinimas yra Spikevax 50 mikrogramų, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 arba Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, žr. šios sudėties preparato charakteristikų santrauką.

*Spikevax XBB.1.5 užpildytų švirkštų naudojimo instrukcija*

- Prieš vartojimą leiskite kiekvienam užpildytam švirkštui 15 minučių pastovėti kambario temperatūroje (15 °C–25 °C).
- Nepurtykite.
- Prieš vartojimą užpildytą švirkštą reikia vizualiai patikrinti, ar jame nėra dalelių ir ar spalva nėra pakitusi.
- Spikevax XBB.1.5 yra baltos arba beveik baltos spalvos dispersija. Joje gali būti baltų arba permatomų su vakcina susijusių dalelių. Nevartokite vakcinos, jei ji yra pakitusios spalvos arba joje yra kitų kietųjų dalelių.
- Adatos į užpildytų švirkštų dėžučių komplektus neįeina.
- Naudokite sterilią, tinkamo dydžio, į raumenis leidžiamam vaistiniam preparatui skirtą adatą (21 dydžio ar plonesnę adatą).
- Laikydami antgalio dangtelį vertikaliajoje padėtyje, nuimkite jį sukdami prieš laikrodžio rodyklę, kol antgalio dangtelis atsilaisvins. Nuimkite antgalio dangtelį lėtu, tolygiu judesiu. Sukdami antgalio dangtelio netraukite.
- Adatą užmaukite sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.
- Nuimkite adatos dangtelį tuomet, kai adata bus paruošta vakcinos suleidimui.
- Visą dozę suleiskite į raumenis.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**

EU/1/20/1507/011  
EU/1/20/1507/012

EU/1/20/1507/013  
EU/1/20/1507/014  
EU/1/20/1507/015  
EU/1/20/1507/016  
EU/1/20/1507/017  
EU/1/20/1507/018

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2021 m. sausio 6 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. spalio 3 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

06/2024

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.