

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis
 COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tabel 1. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Tugevus	Pakend	Annused	Koostis annuse kohta
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon	Mitmeannuseline 2,5 ml viaal (sinine eemaldatav kate)	5 annust, iga annus 0,5 ml või 10 annust, iga annus 0,25 ml	Üks annus (0,5 ml) sisaldab 25 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini elasomeraani ja 25 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini imelasomeraani (modifitseeritud nukleosiidiga) (lipiidsetes nanoosakestes). Üks annus (0,25 ml) sisaldab 12,5 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini elasomeraani ja 12,5 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini imelasomeraani (modifitseeritud nukleosiidiga) (lipiidsetes nanoosakestes).
	Mitmeannuseline 5 ml viaal (sinine eemaldatav kate)	10 annust, iga annus 0,5 ml või 20 annust, iga annus 0,25 ml	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon	Üheannuseline 0,5 ml viaal (sinine eemaldatav kate)	1 annus 0,5 ml Ainult ühekordseks kasutamiseks.	Üks annus (0,5 ml) sisaldab 25 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini elasomeraani ja 25 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini imelasomeraani (modifitseeritud nukleosiidiga) (lipiidsetes nanoosakestes).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis	Süstel	1 annus 0,5 ml Ainult ühekordseks kasutamiseks.	vaktsiini imelasomeraani (modifitseeritud nukleosiidiga) (lipiidsetes nanoosakestes).

Elasomeraan on üheahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (algne) viiruse ogavalku (S-alku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Imelasomeraan on üheahelaline 5'-*cap* struktuuriga mRNA, toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omikron BA.1) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Valge kuni valkjas dispersioon (pH 7,0...8,0).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 on näidustatud eelnevalt vähemalt esmase COVID-19 vastase vaksineerimisskeemi läbinud 6-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 annus on 0,5 ml, mis manustatakse intramuskulaarselt.

6...11-aastased lapsed

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 annus on 0,25 ml, mis manustatakse intramuskulaarselt.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 manustamise ja eelneva COVID-19 vaktsiini viimase annuse vahele peab jääma vähemalt 3 kuud.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 on näidustatud ainult eelnevalt vähemalt esmase COVID-19 vastase vaksineerimisskeemi läbinud isikutele.

Täpsemat teavet esmase vaksineerimisskeemi kohta 6-aastastele ja vanematele isikutele vt Spikevax 0,2 mg/ml süstedispersiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse muutmine vajalik.

Manustamisviis

Vaktsiin tuleb manustada intramuskulaarselt. Eelistatud manustamiskoht on õlavarre deltalihas.

Seda vaktsiini ei tohi manustada intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini sulada laskmise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Spikevax'i (Original) saanud isikutel on teatatud anafülaksiast. Juhuks kui pärast vaktsiini manustamist tekib anafülaktiline reaktsioon, peavad alati käepärast olema vajalik meditsiiniline abi ja jälgimine.

Pärast vaktsineerimist on soovitatav hoolikas jälgimine vähemalt 15 minuti jooksul. Isikutele, kellel tekkis pärast Spikevax'i esimese annuse manustamist anafülaksia, ei tohi järgmist Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Pärast Spikevax'iga vaktsineerimist esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk.

Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini noorematel meestel ja sagedamini pärast teist annust võrreldes esimese annusega (vt lõik 4.8).

Olemasolevad andmed viitavad, et enamik juhte paranevad. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning esinenud on ka surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Vaktsineerimisega seoses võivad psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sealhulgas vasovagaalsed reaktsioonid (minestus), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid. Minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks on tähtis tagada vajalikud ettevaatusabinõud.

Samaaegne haigus

Vaktsineerimine tuleb edasi lükata kõikidel kõrge palavikuga raske haiguse või ägeda infektsiooniga isikutel. Kerge infektsiooniga ja/või madala palavikuga isikute vaktsineerimise edasilükkamine ei ole vajalik.

Trombotsütopeenid ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarselt süstitavate ravimite puhul, tuleb Spikevax'i manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenid või mis tahes hüübimishäire (näiteks hemofiilia), kuna neil isikutel võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Kapillaaride lekke sündroomi ägenemine

Teatatud on üksikutest kapillaaride lekke sündroomi ägenemise juhtudest, mis esinesid esimestel päevadel pärast Spikevax'iga vaksineerimist. Tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud kapillaaride lekke sündroomi nähtudest ja sümptomitest, et see seisund kiiresti ära tunda ja seda ravida. Isikutel, kellel on anamneesis kapillaaride lekke sündroom, tuleb vaksineerimine kavandada koostöös asjakohaste meditsiiniekspertidega.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, sest asjakohased kliinilised uuringud on veel käimas.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõigi vaktsiinide puhul, ei pruugi vaksineerimine vaktsiiniga Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 anda kaitset kõigile vaktsiini saajatele.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Natrium

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spikevax'iga (k.a selle erinevad vormid) samaaegselt võib manustada gripivaktsiine (standardne ja suur annus) ning *herpes zoster*'i (vöötohatis) fraktsioonivaktsiini.

Erinevad süstitavad vaktsiinid tuleb manustada erinevatesse süstekohtadesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Kuid suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaksineeriti Spikevax'iga (Original) raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaksineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kuna erinevused vaktsiinide vahel piirduvad ogavalgu järjestusega ning reaktogeensuses kliiniliselt olulisi erinevusi ei ole, võib Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Kuid kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast Spikevax'iga (Original) vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiskasvanud

Spikevax'i (Original) ohutust hinnati käimasolevas randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud III faasi kliinilises uuringus, mis viidi Ameerika Ühendriikides läbi 30 351 vähemalt 18-aastase või vanema osalejaga, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (Original) (n = 15 185) või platseebot (n = 15 166) (NCT04470427). Vaktsineerimise ajal oli populatsiooni keskmine vanus 52 aastat (vahemik 18...95); 22 831 osalejat (75,2%) olid vanuses 18...64 aastat ja 7520 osalejat (24,8%) olid vanuses 65 aastat ja vanemad.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid valu süstekohas (92%), väsimus (70%), peavalu (64,7%), müalgia (61,5%), artralgia (46,4%), külmavärinad (45,4%), iiveldus/oksendamine (23%), aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (19,8%), palavik (15,5%), turse süstekohas (14,7%) ja punetus (10%). Kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral oli reaktogeensuse esinemissagedus veidi väiksem.

Üldiselt oli teatud kõrvaltoimete esinemissagedus nooremates vanuserühmades suurem: täiskasvanutel vanuses 18...< 65 aastat oli aksillaarpiirkonna turse/valulikkuse, väsimuse, peavalu, müalgia, artralgia, külmavärinate, iivelduse/oksendamise ja palaviku esinemissagedus suurem kui 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest teatati pärast teist annust sagedamini kui pärast esimest annust.

Noorukid vanuses 12...17 aastat

Spikevax'i (Original) ohutusandmed noorukitel on kogutud Ameerika Ühendriikides korraldatud käimasolevast randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud mitmeetapilisest II/III faasi kliinilisest uuringust. Uuringu esimeses etapis osales 3726 osalejat vanuses 12...17 aastat, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (Original) (n = 2486) või platseebot (n = 1240) (NCT04649151). Spikevax'i (Original) ja platseebot saanud osalejate demograafilised näitajad olid sarnased.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed noorukitel vanuses 12...17 aastat olid valu süstekohas (97%), peavalu (78%), väsimus (75%), müalgia (54%), külmavärinad (49%), aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (35%), artralgia (35%), iiveldus/oksendamine (29%), turse süstekohas (28%), erütem süstekohas (26%) ja palavik (14%).

See uuring läks üle avatud II/III faasi uuringuks, kus 1346 osalejat vanuses 12...17 aastat said Spikevax'i tõhususannuse vähemalt 5 kuud pärast esimese vaktsineerimisskeemi teise annuse saamist. Uuringu avatud perioodil täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Lapsed vanuses 6...11 aastat

Spikevax'i (Original) ohutusandmed lastel koguti käimasoleva randomiseeritud, vaatlejale pimendatud II/III faasi kliinilise uuringu käigus, mis viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja Kanadas (NCT04796896). Esimene osa on ohutuse, annuse valiku ja immunogeensuse uuringu avatud faas, kus osales 380 last vanuses 6...11 aastat, kes said vähemalt 1 annuse (0,25 ml) Spikevax'i (Original). Teine osa on platseebokontrolliga ohutuse hindamise faas, kus osales 4016 last vanuses 6...11 aastat, kes said vähemalt ühe annuse (0,25 ml) Spikevax'i (Original) (n = 3012) või platseebot (n = 1004). Teises osas ei osalenud ühtegi 1. osas osalenut. Spikevax'i (Original) saanute ja platseebot saanud osalejate demograafilised näitajad olid sarnased.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 6...11-aastastel osalejatel pärast esmast vaktsineerimisskeemi (II etapis) olid valu süstekohas (98,4%), väsimus (73,1%), peavalu (62,1%), müalgia (35,3%), külmavärinad (34,6%), iiveldus/oksendamise (29,3%), aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (27,0%), palavik (25,7%), erütem süstekohas (24,0%), turse süstekohas (22,3%) ja artralgia (21,3%).

Uuringuplaani muudeti, et hõlmata tõhustusannuse avatud faas, kus osales 1294 uuritavat vanuses 6...11 aastat, kes said Spikevax'i kordusannuse vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimisskeemi teise annuse saamist. Uuringu avatud perioodil täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

USA-s ja Kanadas on käimas randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud II/III faasi uuring Spikevax'i (Original) ohutuse, talutavuse, reaktogeensuse ja efektiivsuse hindamiseks. Uuringusse kaasati 10 390 osalejat vanuses 6 kuud kuni 11 aastat, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (n = 7798) või platseebot (n = 2592).

Uuringusse kaasati lapsed kolmest vanuserühmast: 6...11 aastat; 2...5 aastat ja 6...23 kuud. Laste uuringus osales 6388 osalejat vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (Original) (n = 4791) või platseebot (n = 1597). Spikevax'i (Original) ja platseebot saanud osalejate demograafilised näitajad olid sarnased.

Selles kliinilises uuringus olid 6...23 kuu vanuste osalejate kõrvaltoimed pärast esmase vaktsineerimisskeemi manustamist ärrituvus/nutt (81,5%), valu süstekohas (56,2%), unisus (51,1%), isutus (45,7%), palavik (21,8%), turse süstekohas (18,4%), erütem süstekohas (17,9%) ja aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (12,2%).

24...36 kuu vanuste osalejate kõrvaltoimed pärast esmase vaktsineerimisskeemi manustamist olid valu süstekohas (76,8%), ärrituvus/nutt (71,0%), unisus (49,7%), isutus (42,4%), palavik (26,1%), erütem süstekohas (17,9%), turse süstekohas (15,7%) ja aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (11,5%).

37 kuu kuni 5 aasta vanuste osalejate kõrvaltoimed pärast esmase vaktsineerimisskeemi manustamist olid valu süstekohas (83,8%), väsimus (61,9%), peavalu (22,9%), müalgia (22,1%), palavik (20,9%), külmavärinad (16,8%), iiveldus/oksendamise (15,2%), aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (14,3%), artralgia (12,8%), erütem süstekohas (9,5%), turse süstekohas (8,2%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

All esitatud ohutusprofiil tugineb mitme platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmetele, kus osalesid:

- 30 351 täiskasvanut vanuses ≥ 18 aastat,
- 3726 noorukit vanuses 12...17 aastat,
- 4002 last vanuses 6...11 aastat,
- 6388 last vanuses 6 kuud kuni 5 aastat,
- ja turuletulekujärgsele kogemusele.

Teatatud kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$)
Väga harv ($< 1/10\ 000$)
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras (tabel 2).

Tabel 2. Spikevax'i (Original) kõrvaltoimed 6 kuu vanustel ja vanematel lastel ja isikutel kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Lümfadenopaatia*
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaksia Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Vähenenud söögiisu [†]
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärrituvus/nutt [†]
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu Somnolentsus [†]
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Harv	Äge perifeerne näoalvatus [‡] Hüpesteesia Paresteesia
Südame häired	Väga harv	Müokardiit Perikardiit
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Diarröa
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu [§]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria¶
	Teadmata	Multiformne erüteem Mehaaniline urtikaaria Krooniline urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia Artralgia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon [#]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas Väsimus Külmavärinad Püreeksia Turse süstekohas Erüteem süstekohas
	Sage	Urtikaaria süstekohas Lööve süstekohas Hiline reaktsioon süstekohas [*]
	Aeg-ajalt	Pruritus süstekohas
	Harv	Näoturse [♥]
	Teadmata	Vaktsineeritud jäsme ulatuslik turse

* Lümfadenopaatiast teatati süstekohaga sama kehapoole aksillaarpiirkonna lümfadenopaatiانا. Mõnel juhul olid haaratud muud lümfisõlmed (nt kaela, rangluupealsed lümfisõlmed).

† Täheldatud lastel (vanus 6 kuud kuni 5 aastat).

‡ Ohutuse järelkontrolli perioodil teatasid kolm osalejat Spikevax'i (Original) rühmast ja üks osaleja platseeborühmast ägedast perifeersest näohalvatusest (Belli paralüüs). Vaktsiinirühmas osalenutel avaldus see 22, 28 ja 32 päeva pärast teist annust.

§ Kõhuvalu täheldati lastel (vanuses 6...11 aastat): 0,2% Spikevax'i (Original) rühmas ja 0% platseeborühmas.

¶ On täheldatud kas ägeda algusega urtikaariat (avaldub mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist) või hilise algusega urtikaariat (avaldub kuni ligikaudu kaks nädalat pärast vaktsineerimist).

Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

♣ Mediaanaeg tekkimiseni pärast esimest süsti oli 9 päeva ja pärast teist süsti 11 päeva. Mediaanne kestus pärast esimest süsti oli 4 päeva ja pärast teist süsti 4 päeva.

♥ Vaktsiini saajatel, kellele oli varem tehtud dermatoloogilisi täitesüste, tekkis kaks näotursena avaldunud rasket kõrvaltoimet. Turse tekkis vastavalt 1. ja 3. päeval pärast vaktsineerimist.

Spikevax'i (Original) saanud 343 osalejal, kes olid uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes seropositiivsed, oli reaktogeensus ja ohutusprofiil võrreldav uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes seronegatiivsete osalejatega.

Täiskasvanud (tõhustusannus)

Spikevax'i (Original) tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust 18-aastastel ja vanematel osalejatel hinnatakse käimasolevas randomiseeritud, vaatlajale pimendatud, platseebokontrolliga, annuse kinnitamise II faasi uuringus (NCT04405076). Selles uuringus said 198 osalejat esmase vaktsineerimisskeemina kaks Spikevax'i (Original) vaktsineerimisskeemi annust (0,5 ml, 100 mikrogrammi 1-kuulise vahega). Selle uuringu avatud faasis said 167 neist osalejatest vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimisskeemi teist annust ühe tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi). Tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) puhul oli kõrvaltoimete profiil sarnane esmase vaktsineerimisskeemi teise annuse järgse profiiliga.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (tõhustusannus)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnatakse käimasolevas II/III faasi avatud uuringus 18-aastastel ja vanematel osalejatel (mRNA-1273-P205). Selles uuringus said 437 osalejat tõhustusannusena Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogrammi ja 377 osalejat said tõhustusannusena Spikevax'i (Original) 50 mikrogrammi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 reaktogeensusprofiil oli samasugune nagu teise tõhustusannusena manustatud Spikevax'i (Original) tõhustusannusel. Pärast vaktsiiniga Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 immuniseerimist oli ka kõrvaltoimete esinemissagedus samasugune või väiksem kui pärast esimest tõhustusannust Spikevax'iga (Original) (50 mikrogrammi) ja pärast Spikevax'iga (Original) (100 mikrogrammi) tehtud esmase vaktsineerimisskeemi teist annust. Vaktsiini Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ohutusprofiil (keskmine jälgimisperiod 113 päeva) oli sarnane Spikevax'i (Original) ohutusprofiiliga (keskmine jälgimisperiod 127 päeva).

Spikevax (Original) siiratud soliidorganitega isikutel

Spikevax'i (Original) ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnati siiratud soliidorganiga, sealhulgas neeru- ja maksasiirikuga (mRNA-1273-P304) täiskasvanutega läbi viidud kaheosalises avatud IIIb faasi uuringus. Uuritavatele manustati uuringu läbiviimise ajal kehtiv lubatud annus 100 mikrogrammi (0,5 ml).

A-osas said 128 siiratud soliidorganiga uuritavat Spikevax'i (Original) kolmanda annuse. B-osas said 159 siiratud soliidorganiga uuritavat tõhustusannuse vähemalt 4 kuud pärast viimase (mRNA vaktsiinide puhul neljanda ja mitte-mRNA vaktsiinide puhul kolmanda) vaktsiiniannuse saamist.

Reaktogeensus oli kooskõlas Spikevax'i (Original) teadaoleva profiiliga. Ootamatuid ohutusjuhte ei olnud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit

Spikevax'iga (Original) vaksineerimise järgselt suureneb müokardiidi tekkerisk eelkõige noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogia uuringus hinnati Spikevax'i (Original) teise annuse manustamise järgselt suurenenud riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 1,316 (95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI): 1,299...1,333) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 1,88 (95% CI: 0,956...2,804) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi kaudu ja lisada ka partii number, kui see on saadaval.

Ravimiamet

Koduleht: www.ravimiamet.ee

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, COVID-19 vaktsiinid, ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Nii Spikevax (elasomeraan) kui ka Spikevax Original/Omicron BA.1 (elasomeraan/imelasomeraan) sisaldavad lipiidsetesse nanoosakestesse pakitud mRNA-d. mRNA kodeerib SARS-CoV-2 täispikka ogavalku, mida on modifitseeritud 2 proliini asendamisega HR1 domeenis (S-2P), mis stabiliseerib ogavalgu fusioonieelsesse struktuuri. Pärast intramuskulaarset süsti siseneb lipiidne nanoosake süstekoha ja seda drenivate lümfisõlmede rakkudesse ja transpordib mRNA järjestuse rakku, kus see transleeritakse viirusvalguks. Organismi viidud mRNA ei sisene rakutuuma ega mõjuta genoomi, on mittereplitseeruv ja seda ekspresseeritakse transientselt peamiselt dendriitrakkudes ja subkapsulaarsetes siinuse makrofaagides. Seejärel tuvastavad immuunrakud ekspresseeritud, membraaniga seotud SARS-CoV-2 ogavalgu võõrantigeenina. Selle tagajärjel hakkavad nii T-rakud kui ka B-rakud tootma neutraliseerivaid antikehi, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Kliiniline efektiivsus

Immunogeensus täiskasvanutel – pärast tõhustusannust vaktsiiniga Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi)

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnatakse käimasolevas II/III faasi avatud uuringus 18-aastastel ja vanematel osalejatel (mRNA-1273-P205). Selles uuringus said 437 osalejat tõhustusannusena Spikevax bivalent

Original/Omicron BA.1 50 mikrogrammi ja 377 osalejat said tõhususannusena Spikevax'i (Original) 50 mikrogrammi.

Uuringu P205 osas G hinnati Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust manustatuna teise tõhususannusena täiskasvanutele, kes olid vähemalt 3 kuud enne uuringusse kaasamist saanud eelnevalt esmase vaksineerimisskeemina 2 annust Spikevax'i (Original) (100 mikrogrammi) ja tõhususannusena Spikevax'i (Original) (50 mikrogrammi). Uuringu P205 osas F said osalejad teise tõhususannusena Spikevax'i (Original) (50 mikrogrammi) ja osa F rühm on osa G uuringusisene mitte-samaaegne võrdlusrühm kahe tõhususvaktsiini – Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ja Spikevax'i (Original) – võrdlemiseks, kui neid manustatakse teise tõhususannusena.

Selles uuringus põhines esmase immunogeensuse analüüs esmase immunogeensuse populatsioonil, kuhu arvati need osalejad, kellel uuringu alguses (enne tõhususannust) SARS-CoV-2 infektsiooni tunnused tõendatult puudusid. Esmases analüüsis oli algse SARS-CoV-2 hinnanguline neutraliseerivate antikehade geomeetriline keskmine tiiter (GMT) ja vastav 95% CI 28 päeva pärast kahevalentse Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ja algse Spikevax'i tõhususannuseid vastavalt 6422,3 (5990,1; 6885,7) ja 5286,6 (4887,1; 5718,9). Need GMTd näitavad kahevalentse Spikevax'i ja algse Spikevax'i SARS-CoV-2 (D614G) algtüve vastase immuunvastuse suhet. GMR (97,5% CI) oli 1,22 (1,08; 1,37), mis vastab eelnevalt kindlaks määratud mittehalvemuse kriteeriumile (97,5% CI alampiir $\geq 0,67$).

Kahevalentse Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ja algse Spikevax'i tõhususannuse rühmades oli 29. päeva hinnanguline Omicron BA.1 vastaste neutraliseerivate antikehade GMT vastavalt 2479,9 (2264,5; 2715,8) ja 1421,2 (1283,0; 1574,4) ning GMR (97,5% CI) oli 1,75 (1,49; 2,04), mis vastasid eelnevalt kindlaks määratud paremus kriteeriumile (CI alampiir > 1).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tõhususvaktsiini COVID-19 vastaste antikehade püsivus kolm kuud pärast manustamist

Uuringu P205 osas G osalejad registreeriti järjestikku saama teise tõhususannusena 50 mikrogrammi Spikevax'i (Original) (n = 376) või Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437). Osalejatel, kes ei olnud tõhususannuse saamise eelselt SARS-CoV-2 põdenud, kutsus Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 esile Omicron-BA.1 neutraliseerivate antikehade tiitrid (täheledatav GMT), mis olid kolmandal kuul oluliselt suuremad (964,4 [834,4; 1114,7]) kui Spikevax'i (Original) kasutamisel täheldatud (624,2 [533,1; 730,9]) ja sarnased algse SARS-CoV-2 vastaste tõhususvaktsiinide tiitritega.

Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

Täiskasvanute uuring oli randomiseeritud ja platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud III faasi kliiniline uuring (NCT04470427), millest jäeti välja immuunpuudulikkusega või 6 kuu jooksul immunosuppressantidega ravi saanud, rasedad ja teadaoleva SARS-CoV-2 infektsiooni anamneesiga isikud. Stabiilse HIV-haigusega isikuid ei välistatud. Gripivaktsiini võis manustada 14 päeva enne või 14 päeva pärast Spikevax'i (Original) ükskõik millise annuse manustamist. Samuti pidi uuringus osalejatel platseebo või Spikevax'i (Original) saamiseks olema enne uuringut saadud vere-/plasma-toodete või immunoglobuliinide manustamisest möödunud vähemalt kolm kuud.

Kokku 30 351 uuringus osalejat jälgiti COVID-19 tekke suhtes mediaankestusega 92 päeva (vahemik 1...122).

Esmase efektiivsusanalüüsi uuringuplaanijärgne populatsioon (*Per Protocol Set*, PPS) hõlmas 28 207 uuringus osalejat, kellele manustati kas Spikevax'i (Original) (n = 14 134) või platseebot (n = 14 073) ja kelle SARS-CoV-2 analüüs oli uuringu alguses negatiivne. Uuringu PPS-populatsioon hõlmas 47,4% naisi, 52,6% mehi, 79,5% valgenahalisi, 9,7% afroameeriklasi, 4,6% aasia päritolu ja 6,2% muud päritolu osalejaid. 19,7% uuringus osalejatest oli hispaania või latiino päritolu. Uuringus osalejate mediaanvanus oli 53 aastat (vahemik 18...94 aastat). PPS-populatsiooni kaasamiseks oli teise annuse (kavandatud 29. päevale) manustamise lubatud hälve -7...+14 päeva. 98% vaksineeritustest

said 2. annuse 25 kuni 35 päeva pärast 1. annust (mis vastab 28-päevase intervalli -3...+7-päevaselehälbele).

COVID-19 juhud kinnitati pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja kliiniliste otsuste komitee otsusega. Vaktsiini üldine efektiivsus ja efektiivsus peamiste vanuserühmade kaupa on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Vaktsiini efektiivsusanalüüs: kinnitatud COVID-19[#] olenemata raskusastmest ja algusega vähemalt 14 päeva pärast 2. annust – PPS

Vanuserühm (aastad)	Spikevax (Original)			Platseebo			Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)*
	Uuringus osalejad N	COVID-19 juhud n	COVID-19 esinemissagedus 1000 inimaasta kohta	Uuringus osalejad N	COVID-19 juhud n	COVID-19 esinemissagedus 1000 inimaasta kohta	
Kokku (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18...< 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 kuni < 75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE; 100)

COVID-19: positiivse RT-PCR-i analüüsitulemuse ja vähemalt 2 süsteemse sümptomi või 1 hingamisteede sümptomiga kinnitatud sümptomaatiline COVID-19. Juhud algusega 14 päeva pärast 2. annust.

* Vaktsiini efektiivsus ja 95% CI stratifitseeritud Coxi võrdelise riski mudeli põhjal.

** CI ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks. Mitmekordseks võrdluseks kohandatud statistiline analüüs tehti vaheanalüüsis väiksema arvu COVID-19 juhtudega, mille tulemusi siin esitatud ei ole.

Kõigi PPS-populatsiooni kuulunud osalejate seas ei teatatud vaktsiinirühmas ühestki raske COVID-19 juhust, võrreldes 30 juhuga 185-st (16%) platseeborühmas. 30-st raske haigusega uuringus osalejast 9 vajasis haiglaravi, kellest omakorda kaks vajasis intensiivravi. Suurema osa raskete juhtude korral oli raske haiguse kriteeriumidest täidetud vaid hapnikuga küllastatuse (SpO₂) määr (ruumiõhu tingimustes ≤ 93%).

Spikevax'i (Original) efektiivsus COVID-19 ennetamisel, olenemata varasemast SARS-CoV-2 infektsioonist (määratleti uuringu alguses seroloogilise analüüsi ja ninaneelu kaapega), oli 14 päeva pärast 2. annust 93,6% (95% CI: 88,6; 96,5).

Peale selle näitas efektiivsuse esmase tulemusnäitaja alarühmade analüüs sarnaseid efektiivsuspunktide hinnanguid erineva soo, etnilise päritolu korral ning raske COVID-19 tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate korral.

Immunogeensus täiskasvanutel – pärast tõhustusannuse manustamist (0,25 ml, 50 mikrogrammi)
Spikevax'i (Original) tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnatakse käimasolevas randomiseeritud, vaatlejale pimendatud, platseebokontrolliga, annuse kinnitamise II faasi uuringus osalevatel 18-aastastel ja vanematel uuritavatel (NCT04405076). Selles uuringus said 198 osalejat kaks Spikevax'i (Original) esmase vaksineerimisskeemi annust (0,5 ml, 100 mikrogrammi 1-kuulise vahega). Selle uuringu avatud faasis said 149 osalejat (uuringuplaanijärgne populatsioon) ühekordse tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) vähemalt 6 kuud pärast esmase vaksineerimisskeemi teise annuse saamist. Näidati, et ühekordne tõhustusannus (0,25 ml, 50 mikrogrammi) andis tulemuseks tõhustusannusele eelneva neutraliseerivate antikehade geomeetrilise keskmise 12,99-kordse suurenemise (*geometric mean fold rise*, GMFR) (95% CI: 11,04; 15,29) võrreldes 28. päevaga pärast tõhustusannust. Neutraliseerivate antikehade GMFR 28 päeva

pärast tõhususannuse manustamist võrreldes 28 päevaga pärast 2. annust (esmane vaktsineerimisskeem) oli 1,53 (95% CI: 1,32; 1,77).

Tõhususannuse immunogeensus täiskasvanutel pärast esmast vaktsineerimist teise heakskiidetud COVID-19 vaktsiiniga

Spikevax'i (Original) heteroloogse tõhususannuse ohutust ja immunogeensust uuriti uuringuarsti algatatud uuringus, kuhu kaasati 154 osalejat. Minimaalne ajavahemik esmaste vaktsineerimisskeemide (kus kasutati vektoril põhinevat või RNA-põhist COVID-19 vaktsiini) ning Spikevax'i (Original) tõhususannuse vahel oli 12 nädalat (vahemik: 12...20,9 nädalat). Selles uuringus kasutatud tõhususannus oli 100 mikrogrammi. Pseudoviiruse neutraliseerimisanalüüsiga mõõdetud neutraliseerivate antikehade tiitreid hinnati 1. päeval enne manustamist ning 15. ja 29. päeval pärast tõhususannuse manustamist. Tõhususannusele tekkis vastus olenemata esmasest vaktsineerimisest.

Saadaval on ainult lühiajalise immunogeensuse andmed; pikaajaline kaitse ja immunoloogiline mälu on hetkel teadmata.

Seitsme COVID-19 vaktsiini ohutus ja immunogeensus kolmanda annusena (tõhususannus) Ühendkuningriigis

COV-BOOST on mitmekeskuseline randomiseeritud, uuringuarsti algatatud II faasi uuring COVID-19 vastase kolmanda ehk tõhususannusega vaktsineerimise kohta, mille alarühmas uuritakse detailset immunoloogiat. Uuringus osalesid 30-aastased või vanemad heas tervislikus seisundis täiskasvanud (lubatud olid kerged kuni mõõdukad hästi ravile alluvad kaasuvad haigused), kes olid saanud kaks annust kas Pfizer-BioNTech'i või Oxford-AstraZeneca vaktsiini (esimene annus 2020. aasta detsembris, 2021. aasta jaanuaris või 2021. aasta veebruaris) ja kellel oli uuringusse kaasamise ajaks möödunud teise annuse saamisest vähemalt 84 päeva. Spikevax (Original) tõhustas antikeha- ja neutraliseerivaid reaktsioone ning oli hästi talutav olenemata esmasest vaktsineerimisskeemist. Selles uuringus kasutatud tõhususannus oli 100 mikrogrammi. Pseudoviiruse neutraliseerimisanalüüsiga mõõdetud neutraliseerivate antikehade tiitreid hinnati 28. päeval pärast tõhususannuse manustamist.

B.1.6172 (Delta) variandi vastaste neutraliseerivate antikehade olemasolu täiskasvanutel enne ja pärast tõhususannuse manustamist

Pseudoviiruse neutraliseerimisanalüüsi (PsVNA) tulemused B1.6172 (Delta) variandi puhul, mis määrati kindlaks enne tõhususannuse manustamist ja 29. päeval pärast tõhususannuse manustamist, näitasid, et Spikevax'i (Original) tõhususannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) manustamine täiskasvanutele põhjustas delta variandi vastaste neutraliseerivate antikehade arvu 17-kordse suurenemise võrreldes tõhususannusele eelnevate näitajatega (GMFR = 17,28; 95% CI: 14,38; 20,77; n = 295).

Kliiniline efektiivsus noorukitel vanuses 12...17 aastat

Noorukite uuring on käimasolev randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud II/III faasi kliiniline uuring (NCT04649151) Spikevax'i (Original) ohutuse, reaktogeensuse ja efektiivsuse hindamiseks noorukitel vanuses 12...17 aastat. Uuringust jäeti välja isikud, kellel oli anamneesis teadaolev SARS-CoV-2 infektsioon. Kokku 3732 osalejat randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama ühekuulise vahega kas kaks annust Spikevax'i (Original) või füsioloogilise lahuse platseebot.

Teisene efektiivsusanalüüs tehti 3181 uuringuplaanijärgses populatsioonis osalejale, kes said kaks annust Spikevax'i (Original) (n = 2139) või platseebot (n = 1042) ning kelle SARS-CoV-2 analüüs oli uuringu alguses negatiivne. Demograafilistes andmetes ega varasemate haiguste osas Spikevax'i (Original) saajate ja platseebo saajate vahel märkimisväärseid erinevusi ei olnud.

COVID-19 määratleti kui positiivse RT-PCR-i analüüsitulemuse ja vähemalt 2 süsteemse sümptomi või 1 hingamisteede sümptomiga kinnitatud sümptomaatiline COVID-19. Juhud algusega 14 päeva pärast 2. annust.

Spikevax'i (Original) rühmas ei olnud ühtegi sümptomaatilist COVID-19 juhtu, platseeborühmas oli 4 sümptomaatilist COVID-19 juhtu.

Immunogeensus noorukitel vanuses 12...17 aastat – pärast Spikevax'i esmast vaksineerimisskeemi
Mittehalvemuse analüüs, kus hinnati SARS-CoV-2 50% neutraliseerivaid tiitreid ja seroloogilise vastuse määrasid 28 päeva pärast 2. annust, tehti noorukite uuringus uuringuplaanijärgses immunogeensusu alarühmas noorukitel vanuses 12...17 aastat (n = 340) ning täiskasvanute uuringus 18...25-aastastel osalejatel (n = 296). Uuringu alguses ei olnud osalejatel varasemale SARS-CoV-2 infektsioonile viitavaid immunoloogilisi ega virooloogilisi tõendeid. Neutraliseerivate antikehade tiitrite geomeetiline keskmine määr (GMR) noorukitel vanuses 12...17 aastat võrreldes 18...25-aastastega oli 1,08 (95% CI: 0,94; 1,24). Seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,2% (95% CI: -1,8; 2,4). Mittehalvemuse kriteeriumid (GMR-i 95% CI alampiir > 0,67 ja seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% CI alampiir > -10%) täideti.

Immunogeensus noorukitel vanuses 12...17 aastat – pärast Spikevax'i (Original) tõhustusannust
Selle uuringu tõhustusannuse faasi immunogeensusu peaesmärk oli tuletada tõhustusannuse efektiivsus 12...17-aastastel osalejatel, võrreldes tõhustusannusejärgseid immuunvastuseid (29. päev) esmase vaksineerimisskeemi 2. annuse (57. päev) järgsete immuunvastustega täiskasvanute uuringus osalenud noortel täiskasvanutel (18...25-aastased). Spikevax'i 50-mikrogrammise tõhustusannuse efektiivsus tuletatakse juhul, kui tõhustusannusejärgsed immuunvastused (neutraliseerivate antikehade [*neutralising antibodies*, nAb] geomeetiline keskmine kontsentratsioon [*geometric mean concentration*, GMC] ja seroloogilise vastuse määr) vastavad eelnevalt kindlaksmääratud mittehalvemuskriteeriumidele (nii GMC kui ka seroloogilise vastuse määra puhul) võrreldes nendega, mis saadi keskses täiskasvanute efektiivsusuuringus pärast Spikevax'i esmast vaksineerimisskeemi (annus 100 mikrogrammi) noorte täiskasvanute (18...25-aastased) alarühmas.

Selle uuringu avatud faasis said 12...17-aastased osalejad ühe tõhustusannuse vähemalt 5 kuud pärast esmase vaksineerimisskeemi lõppu (kaks annust 1-kuulise vahega). Esmasesse immunogeensusanalüüsi populatsiooni kuulus 257 osalejat, kes olid selles uuringus tõhustusannuse saanud, ja noorte täiskasvanute uuringus (vanuses ≥ 18 kuni ≤ 25 aastat) osalenud randomiseeritud populatsioon, mis hõlmas 295 osalejat, kes olid eelnevalt läbinud Spikevax'i esmase vaksineerimisskeemi (2 annust 1-kuulise vahega). Mõlemas analüüsipopulatsiooni kaasatud osalejate rühmas puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta enne esmase vaksineerimisskeemi esimest annust ja enne tõhustusannuse manustamist.

Noorukite tõhustusannuse 29. päeva GMC GMR võrreldes noorte täiskasvanutega: 57. päeva GMR oli 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8), mis vastab mittehalvemuskriteeriumidele (st 95% CI alampiir > 0,667 (1/1,5); punkthinnang $\geq 0,8$); seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,7% (95% CI: -0,8; 2,4), mis vastab mittehalvemuskriteeriumidele (seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% alampiir > -10%).

Kahesaja viiekümne seitsmel (257) osalejal oli nAb GMC enne tõhustusannuse saamist (tõhustussannus – 1. päev) 400,4 (95% CI: 370,0; 433,4); 29. päeval pärast tõhustusannust oli GMC 7172,0 (95% CI: 6610,4; 7781,4). Kahekümne üheksandaks (29) päevaks pärast tõhustusannuse saamist suurenes GMC ligikaudu 18 korda võrreldes tõhustusannuse manustamiseelse GMC-ga, mis näitab tõhustusannuse efektiivsust noorukite puhul. Seroloogilise vastuse määr oli 100 (95% CI: 98,6; 100,0).

Seega olid immunogeensusu peaesmärgi eelmääratud edukriteeriumid täidetud, võimaldades seega tuletada vaktsiini efektiivsusandmeid täiskasvanute uuringu põhjal.

Kliiniline efektiivsus lastel vanuses 6...11 aastat

Laste uuring on käimasolev randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud kliiniline II/III faasi uuring, mille eesmärk on hinnata Spikevax'i (Original) ohutust, reaktogeensusu ja efektiivsust lastel vanuses 6...11 aastat Ameerika Ühendriikides ja Kanadas (NCT04796896). Uuringusse ei kaasatud osalejaid, kellel oli SARS-CoV-2 infektsiooni teadaolev anamnees. Kokku randomiseeriti 4011 osalejat suhtega 3 : 1 saama 1-kuulise vahega 2 annust Spikevax'i (Original) või füsioloogilise lahuse platseebot.

Uuringuplaanijärgne populatsioon teiseses efektiivsusanalüüsis, milles hinnati COVID-19 kinnitatud juhtumeid kuni andmete kogumise lõpetamiseni kuupäevaga 10. november 2021, hõlmas 3497 osalejat, kes said kaks annust (0,25 ml vaksineerimisskeemi alguses ja 1 kuu möödudes) Spikevax'i (Original) (n = 2644) või platseebot (n = 853) ja kelle SARS-CoV-2 analüüs oli uuringu alguses negatiivne. Spikevax'i (Original) saanute ja platseebot saanud osalejate demograafilistes näitajates märkimisväärseid erinevusi ei olnud.

COVID-19 määratleti kui positiivse RT-PCR-i analüüsitulemuse ja vähemalt 2 süsteemse sümptomi või 1 hingamisteede sümptomiga kinnitatud sümptomaatiline COVID-19. Juhud algusega 14 päeva pärast teise annuse saamist.

Spikevax'i (Original) rühmas esines kolm COVID-19 juhtu (0,1%) ja platseeborühmas neli COVID-19 juhtu (0,5%).

Immunogeensus lastel vanuses 6...11 aastat

Analüüs, milles hinnati SARS-CoV-2 50% neutraliseerivaid tiitreid ja seroloogiliste vastuste määrasid 28 päeva pärast 2. annust, viidi läbi laste uuringus 6...11-aastaste laste alarühmas (n = 319) ja täiskasvanute uuringus osalenud 18...25-aastastel (n = 295) isikutel. Uuringu alguses ei olnud osalejatel varasemale SARS-CoV-2 infektsioonile viitavaid immunoloogilisi ega virooloogilisi tõendeid. Neutraliseerivate antikehade tiitri GMR 6...11-aastastel lastel võrreldes 18...25-aastaste isikutega oli 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,1% (95% CI: -1,9; 2,1). Mittehalvemuse kriteeriumid (GMR-i 95% CI alampiir > 0,67 ja seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% CI alampiir > -10%) täideti.

Immunogeensus lastel vanuses 6...11 aastat – pärast Spikevax'i (Original) tõhustusannust

Selle uuringu tõhustusannuse faasi immunogeensususe peaeesmärk on tuletada tõhustussannuse efektiivsus 6...11-aastastel osalejatel, võrreldes tõhustusannusejärgseid immuunvastuseid (29. päev) esmase vaksineerimisskeemi 2. annuse (57. päev) järgsete immuunvastustega 93% efektiivsusega uuringus osalenud noortel täiskasvanutel (18...25-aastased). Spikevax'i 25-mikrogrammise tõhustusannuse efektiivsus tuletatakse juhul, kui tõhustusannusejärgsed immuunvastused (nAb-i GMC ja seroloogilise vastuse määr) vastavad eelnevalt kindlaksmääratud mittehalvemuskriteeriumidele (nii GMC kui ka seroloogilise vastuse määra puhul) võrreldes nendega, mis saadi keskses täiskasvanute efektiivsusuuringus pärast Spikevax'i esmast vaksineerimisskeemi (annus 100 mikrogrammi) noorte täiskasvanute (18...25-aastased) alarühmas.

Selle uuringu avatud faasis said 6...11-aastased osalejad ühe tõhustusannuse vähemalt 6 kuud pärast esmase vaksineerimisskeemi lõppu (kaks annust 1-kuulise vahega). Esmasesse immunogeensusanalüüsi populatsiooni kuulus 95 osalejat vanuses 6...11 aastat, kes olid saanud tõhustusannuse, ja noorte täiskasvanute uuringus osalenud randomiseeritud populatsioon, mis hõlmas 295 osalejat, kes olid saanud 2 annust Spikevax'i 1-kuulise vahega. Mõlemas analüüsipopulatsiooni kaasatud osalejate rühmas puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta enne esmase vaksineerimisskeemi esimest annust ja enne tõhustusannuse manustamist.

Üheksakümne viiel (95) osalejal oli GMC 29 päeva pärast tõhustusannuse saamist 5847,5 (95% CI: 4999,6; 6839,1). Seroloogilise vastuse määr oli 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Uuringuplaanijärgses immunogeensususe alarühmas osalenud 6...11-aastastel lastel, kelle SARS-CoV-2 analüüs oli enne tõhustusannuse saamist negatiivne, uuriti neutraliseerivate antikehade sisaldust seerumis ning sisalduste erinevust võrreldes noorte täiskasvanutega (18...25-aastased). Kakskümmend üheksa (29) päeva pärast tõhustusannuse saamist oli GMC GMR võrreldes noorte täiskasvanute GMC GMR-iga 57 päeva pärast tõhustusannuse saamist 4,2 (95% CI: 3,5; 5,0), mis vastab mittehalvemuskriteeriumidele (st 95% CI alampiir > 0,667); seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,7% (95% CI: -3,5; 2,4), mis vastab mittehalvemuskriteeriumidele (seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% alampiir > -10%).

Seega olid immunogeensuse peaeesmärgi eelmääratud edukriteeriumid täidetud, võimaldades seega tuletada vaktsiini efektiivsusandmeid täiskasvanute uuringu põhjal. Nelja nädala jooksul pärast tõhustusannuse manustamist ilmnenu kiire immuunreaktsioon annab tunnistust Spikevax'i esmase vaktsineerimisskeemi efektiivsusest.

B.1.6172 (Delta) variandi vastased neutraliseerivad antikehad 6...11-aastastel lastel

Käimasoleva laste uuringu uuringuplaanijärgse immunogeensuse alarühma (n = 134) seerumiproove, mis koguti uuringu alguses ja 57. päeval, hinnati PsVNA-ga B.1.6172 (Delta) variandi osas. Delta variandi puhul oli GMFR lastel vanuses 6...11 aastat uuringu algusest kuni 57. päevani 81,77 (95% CI: 70,38; 95,00) (möödetud PsVNA-ga). Lisaks vastas 99,3% lastest seroloogilise vastuse määratlusele.

Kliiniline efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Käimas on II/III faasi uuring Spikevax'i ohutuse, talutavuse, reaktogeensuse ja efektiivsuse hindamiseks 6 kuu kuni 11 aasta vanustel tervetel lastel. Uuringusse kaasati lapsed kolmest vanuserühmast: 6...11 aastat; 2...5 aastat ja 6...23 kuud.

Kirjeldava efektiivsusanalüüsiga hinnati andmete kogumise lõppkuupäevaks 21. veebruar 2022 kogunenud COVID-19 juhtude arvu 5476 osalejal vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kes said kaks annust (uuringu alguses ja 1 kuu möödumisel) Spikevax'i (n = 4105) või platseebot (n = 1371) ning kelle SARS-CoV-2 analüüs oli uuringu alguses negatiivne (efektiivsuse hindamise uuringuplaanijärgne populatsioon). Spikevax'i ja platseebot saanud osalejate demograafilistes näitajates märkimisväärseid erinevusi ei olnud.

Teise annuse järgse efektiivsuse järelkontrolli mediaankestus oli 2...5-aastastel osalejatel 71 päeva ja 6...23 kuu vanustel osalejatel 68 päeva.

Selles uuringus vaadeldi vaktsiini efektiivsust ajal, mil B.1.1.529 (Omikron) variant oli domineeriv.

Uuringu 2. osas efektiivsuse hindamise uuringuplaanijärgses populatsioonis 14 päeva või rohkem pärast 2. annust tekkinud COVID-19 juhtude osas (kasutades P301 COVID-19 juhu määratlust, st määratlust, mida rakendati keskses efektiivsusuuringus täiskasvanutel) oli vaktsiini efektiivsus (VE) 2...5-aastastel lastel 46,4% (95% CI: 19,8; 63,8) ja 6...23 kuu vanustel lastel 31,5% (95% CI: -27,7; 62,0).

Immunogeensus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat

Selles uuringu 2. osas oli 2...5 aastaste laste immunogeensuse hindamise uuringuplaanijärgse alarühma (n = 264; 25 mikrogrammi) 57. päeva võrdluses noorte täiskasvanutega (n = 295; 100 mikrogrammi) neutraliseerivate antikehade tiitrite geomeetiline keskmine määr 1,014 (95% CI: 0,881; 1,167), mis tähendab, et mittehalvemuse kriteeriumid (st GMR-i 95% CI alampiir $\geq 0,67$; punkthinnang $\geq 0,8$) täideti. Neil lastel oli geomeetrilise keskmise suurenemine (GMFR) uuringu algusest kuni 57. päevani 183,3 (95% CI: 164,03; 204,91). Laste ja noorte täiskasvanute seroloogilise vastuse määrade erinevus oli -0,4% (95% CI: -2,7%, 1,5%), mis samuti vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% CI alampiir $> -10\%$).

Selles uuringu 2. osas oli 6...23 kuu vanuste laste immunogeensuse hindamise uuringuplaanijärgse alarühma (n = 230; 25 mikrogrammi) 57. päeva võrdluses noorte täiskasvanutega (n = 295; 100 mikrogrammi) neutraliseerivate antikehade tiitrite geomeetiline keskmine määr 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470), mis tähendab, et mittehalvemuse kriteeriumid (st GMR-i 95% CI alampiir $\geq 0,67$; punkthinnang $\geq 0,8$) täideti. Imikute/väikelaste ja noorte täiskasvanute seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,7% (95% CI: -1,0%, 2,5%), mis samuti vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (alampiirseroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% alampiir $> -10\%$).

Seega olid immunogeensuse peaeesmärgi eelmääratud edukriteeriumid täidetud mõlemas vanuserühmas, võimaldades seega tuletada vaktsiini efektiivsusandmeid 25-mikrogrammise annuse põhjal nii 2...5 aastastel lastel kui ka 6...23 kuu vanustel imikutel ja väikelastel (tabelid 4 ja 5).

Tabel 4. Geomeetrilise keskmise kontsentratsiooni määrade ja seroloogilise vastuse määrade kokkuvõte: 6...23 kuu vanuste ning 18...25-aastaste osalejate võrdlus – uuringuplaanijärgne immunogeensuse hindamise populatsioon

		6...23 kuud n = 230	18...25 aastat n = 291	6...23 kuud / 18...25 aastat	
Analüüs	Aja- punkt	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC suhe (95% CI) ^a	Kas mitte- halbemuse eesmärk täideti (J/E) ^b
SARS-CoV-2 neutraliseerimis- analüüs ^c	28 päeva pärast 2. annust	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Seroloogiline vastus % (95% CI) ^d	Seroloogiline vastus % (95% CI) ^d	Seroloogilise vastuse määrade erinevus % (95% CI) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (*geometric mean concentration*)

n = osalejate arv, kelle kohta on olemas uuringu alguse ja 57. päeva andmed

* Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla kvantifitseerimise alampiiri (*lower limit of quantification*, LLOQ), määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$. Kui tegelikud väärtused ei ole saadaval, asendatakse kvantifitseerimise ülempiirist (*upper limit of quantification*, ULOQ) suuremad väärtused ULOQ-ga.

^a Logaritmitseendatud antikehade arvu analüüsi kovariatsioonanalüüsi (ANCOVA) mudeli abil, milles fikseeritud efektina kasutati rühmamuutujat (osalejad vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ning noored täiskasvanud). Saadud vähimruutude keskmised, vähimruutude keskmiste erinevus ja 95% CI on esitlemiseks algsesse skaalasse tagasi teisendatud.

^b Mittehalbemus loeti tõendatuks, kui GMC määra kahepoolse 95% CI alampiir oli suurem kui 0,67 ja punkthinnang > 0,8, ning seroloogilise vastuse määrade erinevuse kahepoolse 95% CI alampiir oli suurem kui -10% ja punkthinnang > -5%.

^c Antikehade geomeetriline keskmine kontsentratsioon (*geometric mean concentrations*, GMC) vabalt valitud ühikutes (AU/ml) määrati SARS-CoV-2 mikroneutralisatsiooni analüüsiga.

^d SARS-CoV-2 RVP neutraliseerivate antikehade kontsentratsiooni spetsiifilisest vaksineerimisest tingitud seroloogiline vastus individuaalse osaleja tasandil määratleti uuringuplaanis kui muutus alla LLOQ-d jäävast väärtusest väärtusele $4 \times \text{LLOQ}$ või üle selle, või väärtuse vähemalt 4-kordne suurenemine eeldusel, et ravieelne väärtus on LLOQ-ga võrdne või sellest suurem. Seroloogilise vastuse 95% CI tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil.

^e Seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% CI tuletatakse Miettineni ja Nurminen (skoori) usalduspiiride abil.

Tabel 5. Geomeetrilise keskmise kontsentratsiooni määrade ja seroloogilise vastuse määrade kokkuvõte: 2...5-aastaste ning 18...25-aastaste osalejate võrdlus – uuringuplaanijärgne immunogeensuse hindamise populatsioon

		2...5 aastat n = 264	18...25 aastat n = 291	2...5 aastat / 18...25 aastat	
Analüüs	Aja- punkt	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC suhe (95% CI) ^a	Kas mitte- halvemuse eesmärk täideti (J/E) ^b
SARS-CoV-2 neutraliseerimis- analüüs ^c	28 päeva pärast 2. annust	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		Seroloogiline vastus % (95% CI) ^d	Seroloogiline vastus % (95% CI) ^d	Seroloogilise vastuse määrade erinevus % (95% CI) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = kontsentratsiooni geomeetriline keskmine

n = osalejate arv, kelle kohta on olemas uuringu alguse ja 57. päeva andmed

* Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$. Kui tegelikud väärtused ei ole saadaval, asendatakse ULOQ-st suuremad väärtused ULOQ-ga.

^a Logaritmitseendatud antikehade arvu analüüsiti kovariatsioonanalüüsi (ANCOVA) mudeli abil, milles fikseeritud efektina kasutati rühmamuutujat (osalejad vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ning noored täiskasvanud). Saadud vähimruutude keskmised, vähimruutude keskmiste erinevus ja 95% CI on esitlemiseks algsesse skaalasse tagasi teisendatud.

^b Mittehalvemus loeti tõendatuks, kui GMC määra kahepoolse 95% CI alampiir oli suurem kui 0,67 ja punkthinnang > 0,8, ning seroloogilise vastuse määrade erinevuse kahepoolse 95% CI alampiir oli suurem kui -10% ja punkthinnang > -5%.

^c Antikehade GMC vabalt valitud ühikutes (AU/ml) määrati SARS-CoV-2 mikroneutralisatsiooni analüüsiga.

^d SARS-CoV-2 RVP neutraliseerivate antikehade kontsentratsiooni spetsiifilisest vaktsineerimisest tingitud seroloogiline vastus individuaalse osaleja tasandil määratleti uuringuplaanis kui muutus alla LLOQ-d jäävast väärtusest väärtusele 4 x LLOQ või üle selle, või väärtuse vähemalt 4-kordne suurenemine eeldusel, et ravieelne väärtus on LLOQ-ga võrdne või sellest suurem. Seroloogilise vastuse 95% CI tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil.

^e Seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% CI tuletatakse Miettineni ja Nurminen (skoori) usalduspiiride abil.

Immunogeensus siiratud soliidorganiga isikutel

Spikevax'i (Original) ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnati siiratud soliidorganiga, sealhulgas neeru- ja maksasiirikuga (mRNA-1273-P304) täiskasvanutega läbi viidud kaheosalises avatud IIIb faasi uuringus. Uuritavatele manustati uuringu läbiviimise ajal kehtiv lubatud annus 100 mikrogrammi (0,5 ml).

A-osas said 128 siiratud soliidorganiga uuritavat Spikevax'i (Original) kolmanda annuse. B-osas said 159 siiratud soliidorganiga uuritavat tõustusannuse vähemalt 4 kuud pärast viimase vaktsiinianuse saamist.

Immunogeensust hinnati uuringus algset SARS-CoV-2 (D614G) tüve ekspresseeriva pseudoviiruse vastaste neutraliseerivate antikehade mõõtmisega 1 kuu pärast 2. annust, 3. annust, tõustusannust ja kuni 12 kuud pärast viimase annuse saamist A-osas ja kuni 6 kuud pärast tõustusannuse saamist B-osas.

Kolm Spikevax'i (Original) annust indutseerisid suuremaid neutraliseerivate antikehade tiitreid võrreldes 1. annuse eelsete ja 2. annuse järgsete tiitritega. Siiratud soliidorganiga uuritavate seas oli seroloogilise vastuse saavutanute osakaal kolm annust saanutel suurem kui kahe annuse saajatel. Neil siiratud maksaga uuritavatel, kes olid saanud kolm annust vaktsiini, oli neutraliseerivate antikehade arv võrreldav immunokompetentsetel, uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes seronegatiivsetel täiskasvanud uuritavatel 2. annuse järgselt täheldatuga. Pärast 3. annust oli neutraliseerivate antikehade arv neerusiirikuga uuritavatel jätkuvalt väiksem kui maksasiirikuga uuritavatel. Üks kuu pärast 3. annust täheldatud neutraliseerivate antikehade arv püsis kuni 6 kuud, kusjuures antikehade arv oli 26 korda suurem ja seroloogilise vastuse määr 67% võrreldes uuringu algusega.

Spikevax'i (Original) neljas annus (tõhustusannus) suurendas siiratud soliidorganiga uuritavatel neutraliseerivate antikehade arvu võrreldes 3. annuse järgsete tiitritega, olenemata eelnevalt saadud vaktsiinidest [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 või mis tahes mRNA-d sisaldav kombinatsioon]; neerusiirikuga uuritavatel oli neutraliseerivate antikehade arv siiski väiksem kui maksasiirikuga uuritavatel.

Eakad

Spikevax'i (Original) hinnati 6 kuu vanustel ja vanematel isikutel, muu hulgas 3768 uuringus osalejatel vanuses 65 aastat ja vanemad. Spikevax (Original) oli efektiivne nii eakatel (≥ 65 -aastased) kui ka noorematel (18...64-aastased) täiskasvanud uuringus osalejatel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Spikevax'iga (Original) läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Üldise toksilisuse uuringuid tehti rottidega (loomadele manustati intramuskulaarselt üks kord iga kahe nädala järel kuni 4 annust, mis olid suuremad kui inimestele mõeldud annus). Täheldati mööduvaid ja pöörduvaid turseid/erüteeme süstekohas ning mööduvaid ja pöörduvaid muutusi laboratoorsetes analüüsides (sh eosinofiilide arvu suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine ja fibrinogeeni sisalduse suurenemine). Tulemused annavad alust arvata, et toksilisuse potentsiaal inimesele on väike.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisust hinnati vaktsiini uue lipiidkomponendi SM-102-ga läbi viidud *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes. Tulemused annavad alust arvata, et genotoksilisuse potentsiaal inimesele on väga väike. Kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud.

Reproduktsioonitoksilisus

Arengutoksilisuse uuringus manustati emastele rottidele intramuskulaarselt neli 0,2 ml vaktsiiniannust, mis sisaldasid ühe inimesele mõeldud Spikevax'i (Original) annusega samas koguses mRNA-d (100 mcg) ja muid koostisosi. Neli annust manustati järgmiselt: 28 ja 14 päeva enne paaritumist ning

1. ja 13. gestatsioonipäeval. Emasloomadel tekkisid alates paaritumiseelsest perioodist kuni uuringu lõpuni (21. laktatsioonipäeval) SARS-CoV-2 antikehareaktsioonid; sama täheldati ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud kõrvaltoimeid emaste rottide fertiilsusele, tiinusele, embrüofetaalsele või järglaste arengule ega sünnijärgsele arengule ei täheldatud. Spikevax'i (Original) eritumise kohta platsentasse või piima andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

SM-102

(heptadekaan-9-üül 8-{(2-hüdrosüetüül)[6-okso-6-(undetsüüloksü)heksüül]amino}oktanoaat)

Kolesterool

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

1,2-dimüristöüül-rac-glütsero-3-metoksüpolüetüleenglükool-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Äädikhape

Naatriumatsetaattriühüdraat

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjendada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata mitmeannuseline viaal [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon]

9 kuud temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

9 kuu jooksul võib avamata vaktsiinivიაალი pärast sügavkülmast väljavõtmist säilitada külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, valguse eest kaitstult, kuni 30 päeva. Selles ajavahemikus tohib seda transportida kuni 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ (vt lõik 6.4).

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud ka avamata vaktsiinivიაალიde puhul, kui neid hoitakse 12 kuud temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$, **tingimusel, et pärast sulada laskmist ja säilitamist temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$** , valguse eest kaitstult, **võetakse avamata viaal kasutusele kuni 14 päeva jooksul** (30 päeva asemel, mida kohaldatakse säilitamisel temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ 9 kuu jooksul), kuid säilitusaeg kokku ei tohi ületada 12 kuud.

Pärast sulada laskmist ei tohi vaktsiinil lasta uuesti külmuda.

Avamata vaktsiinivიაალი võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$ kuni 24 tundi.

Läbistatud korgiga mitmeannuselised viaalid [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon]

Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast korgi esmakordset läbistamist on tõestatud 19 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$ (lubatud vastavalt 30-päevase või 14-päevase kasutusperioodi jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, sealhulgas 24 tundi temperatuuril $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb vaktsiin kohe ära kasutada. Kui vaktsiini ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Avamata üheannuseline viaal (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon)

9 kuud temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

9 kuu jooksul võib üheannuselisi viaale pärast sügavkülmast väljavõtmist säilitada külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, valguse eest kaitstult, kuni 30 päeva. Selles ajavahemikus tohib üheannuselisi viaale transportida kuni 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ (vt lõik 6.4).

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud ka avamata vaktsiiniviaalide puhul, kui neid hoitakse 12 kuud temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$, **tingimusel, et pärast sulada laskmist ja säilitamist temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$** , valguse eest kaitstult, **võetakse avamata viaal kasutusele kuni 14 päeva jooksul** (30 päeva asemel, mida kohaldatakse säilitamisel temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ 9 kuu jooksul), kuid säilitusaeg kokku ei tohi ületada 12 kuud.

Pärast sulada laskmist ei tohi vaktsiinil lasta uuesti külmuda.

Üheannuselisi viaale võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$ kuni 24 tundi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis

9 kuud temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

9 kuu jooksul võib süstleid pärast sügavkülmast väljavõtmist säilitada külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, valguse eest kaitstult, kuni 30 päeva (vt lõik 6.4).

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud ka avamata süstlite puhul, kui neid hoitakse 12 kuud temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$, **tingimusel, et pärast sulada laskmist ja säilitamist temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$** , valguse eest kaitstult, **võetakse avamata viaal kasutusele kuni 14 päeva jooksul** (30 päeva asemel, mida kohaldatakse säilitamisel temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ 9 kuu jooksul), kuid säilitusaeg kokku ei tohi ületada 12 kuud.

Pärast sulada laskmist ei tohi vaktsiinil lasta uuesti külmuda.

Süstleid võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$ kuni 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon (mitmeannuselised viaalid)

Hoida sügavkülmas, temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast sulada laskmist vt lõik 6.3.

Säilitamistingimused pärast mitmeannuselise viaali esmast avamist vt lõik 6.3.

Sulada lastud mitmeannuseliste viaalide (vedelas olekus vaktsiin) transport temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$
Kui transport temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut sulada lastud viali vedelas olekus vaktsiiniga transportida kuni 12 tunni jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ (vastavalt 30-päevase või 14-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$). Kui vaktsiinil on kord lastud sulada ja seda on vedelas olekus transporditud temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, ei tohi viaalidel lasta uuesti külmuda ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon (üheannuselised viaalid)

Hoida sügavkülmas, temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

Hoida üheannuseline viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast sulada laskmist vt lõik 6.3.

Sulada lastud üheannuseliste viaalide (vedelas olekus vaktsiin) transport temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$

Kui transport temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut sulada lastud üheannuselist viaali vedelas olekus vaktsiiniga transportida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ (vastavalt 30-päevase või 14-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$). Kui vaktsiinil on kord lastud sulada ja seda on vedelas olekus transporditud temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, ei tohi üheannuselistel viaalidel lasta uuesti külmuda ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis

Hoida sügavkülmas, temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast sulada laskmist ja esmast avamist vt lõik 6.3.

Sulada lastud süstlite (vedelas olekus vaktsiin) transport temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$

Kui transport temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut sulada lastud süstlit vedelas olekus vaktsiiniga transportida temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ (vastavalt 30-päevase või 14-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$). Kui vaktsiinil on kord lastud sulada ja seda on vedelas olekus transporditud temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$, ei tohi süstlitel lasta uuesti külmuda ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon (mitmeannuselised viaalid)

2,5 ml või 5 ml dispersiooni mitmeannuselises viaalis (1. tüüpi klaasist või 1. tüübiga samaväärsest klaasist või sisemise kattekihiga tsüklilisest olefiinpolümeerist), mis on suletud punnkorgi (klorobutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on sinine eemaldatav plastkate.

Pakendi suurus

10 mitmeannuselist viaali. Üks viaal sisaldab 2,5 ml.

10 mitmeannuselist viaali. Üks viaal sisaldab 5 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon (üheannuselised viaalid)

0,5 ml dispersiooni üheannuselises viaalis (1. tüüpi klaasist või 1. tüübiga samaväärsest klaasist), mis on suletud punnkorgi (klorobutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on sinine eemaldatav plastkate.

Pakendi suurus: 10 üheannuselist viaali. Üks viaal sisaldab 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis

0,5 ml dispersiooni süstlis (tsüklilisest olefiinpolümeerist), millel on kolvikork (kaetud bromobutüülkummist) ja otsakork (bromobutüülkummist, ilma nõelata).

Süstlid on pakendatud 5 läbipaistvasse blistrisse, igas blistris on 2 süstlit.

Pakendi suurus: 10 süstlit. Üks süstel sisaldab 0,5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vaktsiini peab ette valmistama ja manustama asjakohase koolitusega tervishoiutöötaja, kes kasutab dispersiooni steriilsuse tagamiseks vajalikku aseptilist tehnikat.

Hoida viaalid ja süstlid sügavkülmas temperatuuril $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon (mitmeannuselised viaalid)

Pärast sulada laskmist on vaktsiin kasutamiseks valmis.

Mitte loksutada ega lahjendada. Pöörake viaali õrnalt ümber pärast sulada laskmist ja enne iga annuse võtmist.

Veenduge, et viaalil oleks punane eemaldatav kate ja vaktsiini nimi oleks Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Kui viaalil on sinine eemaldatav kate ja vaktsiini nimi on Spikevax 0,1 mg/ml või Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, lugege selle ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelistatav on läbistada punnkorki iga kord erinevast kohast. Ärge läbistage viaali punnkorki üle 20 korra.

Iga mitmeannuseline viaal on täidetud liiaga, et olenevalt viaali suurusest oleks võimalik manustada 5 või 10 0,5 ml annust või 10 või 20 0,25 ml annust.

Igal mitmeannuselisel viaalil tuleb enne kasutamist lasta sulada, järgides juhiseid allpool (tabel 6). Kui viaalil on lastud sulada külmkapis, laske sellel enne manustamist ligikaudu 15 minutit toatemperatuuril seista.

Tabel 6. Mitmeannuseliste viaalide kasutuseelse sulada laskmise juhised

Konfiguratsioon	Sulada laskmise juhised ja kestus			
	Sulada laskmise temperatuur (külmkapis)	Sulada laskmise kestus	Sulada laskmise temperatuur (toatemperatuuril)	Sulada laskmise kestus
Mitmeannuseline viaal	$2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$	2 tundi ja 30 minutit	$15\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$	1 tund

Juhised pärast sulada laskmist

Punkteerimata viaal

Maksimaalsed ajad

30 päeva Külmkapis: 2 °C kuni 8 °C
Külmutus rütmikvaja jaoks

24 tundi Hoida jahedas või toatemperatuuril: 8 °C kuni 25 °C

14 päeva Külmkapis: 2 °C kuni 8 °C
12 tunniks rütmikvaja jaoks

24 tundi Hoida jahedas või toatemperatuuril: 8 °C kuni 25 °C

Pärast esimese annuse võtmist

Maksimaalne aeg

19 tundi Külmkapis või toatemperatuuril

Viaal tuleb hoida toatemperatuuril 2 °C kuni 25 °C. Märkige hävitamise kuupäev ja kellaaeg viaali sildile.

Hävitage punkteeritud viaal pärast 19 tunni möödumist.

Iga vaktsiiniannuuse viaalist väljatõmbamiseks ja süstimiseks kasutage uut steriilset nõela ja süstalt, et vältida nakkustekitajate ülekannet õhelt inimeselt teisele.
Süstlas olev annus tuleb kohe ära kasutada.

Pärast viaali avamist (punkteerimist) esimese annuse võtmiseks tuleb vaktsiin kohe ära kasutada ja hävitada pärast 19 tunni möödumist.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

ÄRGE KUNAGI laske sulada lastud vaktsiinil uuesti külmuda

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon (üheannuselised viaalid)

Pärast sulada laskmist on vaktsiin kasutamiseks valmis.

Mitte loksutada ega lahjendada. Pöörake viaali õrnalt ümber pärast sulada laskmist ja enne iga annuse võtmist.

Veenduge, et viaalil oleks sinine eemaldatav kate ja vaktsiini nimi oleks Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Kui viaal on sinise eemaldatava kattega ja vaktsiini nimi on Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, palun lugege selle ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Igal üheannuselisel viaalil tuleb enne kasutamist lasta sulada, järgides juhiseid allpool. Igal üheannuselisel viaalil või karbil, mis sisaldab 10 viaali, võib lasta sulada kas külmkapis või toatemperatuuril (tabel 7).

Tabel 7. Üheannuseliste viaalide ja karbi kasutuseelse sulada laskmise juhised

Konfiguratsioon	Sulada laskmise juhised ja kestus			
	Sulada laskmise temperatuur (külmkapis)	Sulada laskmise kestus	Sulada laskmise temperatuur (toatemperatuuril)	Sulada laskmise kestus
Üheannuseline viaal	2 °C...8 °C	45 minutit	15 °C...25 °C	15 minutit
Karp	2 °C...8 °C	1 tund ja 45 minutit	15 °C...25 °C	45 minutit

Kui viaalidel on lastud sulada temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb igal viaalil lasta enne manustamist ligikaudu 15 minutit toatemperatuuril (15 °C...25 °C) seista.

Manustamine

Vaktsiini peab manustama intramuskulaarselt. Eelistatud manustamiskoht on õlavarre deltalihas. Seda vaktsiini ei tohi manustada intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Mitmeannuselised viaalid

Manustamine


Pöörake viaali efektiivselt ümber pärast sulatamist ja enne iga annuse võtmist. Viaal on kohe pärast sulatamist kasutusvalmis. **Ärge loksutage ega lahjendage.**

Enne süstimist kontrollige iga annust, et:

- veenduda, et vedelik on nii viaalis kui ka süstlas valge kuni valkjäs
- veenduda, et süstlas on õige kogus

Vaktsiin võib sisaldada ravimist tüenevaid väikeid valgeid või läbipaistvaid tahkeid osakesi.

Kui annus on vale või esineb värvimuutusi ja teistsuguseid tahkeid osakesi, ärge vaktsiini manustage.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis

Süstli sisu ei tohi loksutada ega lahjendada.

Iga süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast sulada laskmist on vaktsiin kasutamiseks valmis.

Ühe süstliga saab manustada ühe (1) annuse, mille maht on 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tarnitakse üheannuselises süstlis (ilma nõelata), mis sisaldab 0,5 ml (25 mikrogrammi elasmomeraani ja 25 mikrogrammi imelasmomeraani) mRNA-d ja millel tuleb enne manustamist lasta sulada.

Igal süstlil tuleb enne kasutamist lasta sulada, järgides juhiseid allpool. Süstlil võib lasta sulada blisterpakendites (igas blisteris on 2 süstlit) või karpis, kas külmkapis või toatemperatuuril (tabel 8). Kui süstlil on lastud sulada külmkapis, laske sellel enne manustamist ligikaudu 15 minutit toatemperatuuril seista.

Tabel 8. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 süstlite ja karpide kasutuseelse sulada laskmise juhised

Konfiguratsioon	Sulada laskmise juhised ja kestus			
	Sulada laskmise temperatuur (külmkapis)	Sulada laskmise kestus	Sulada laskmise temperatuur (toatemperatuuril)	Sulada laskmise kestus
Süstel blisterpakendis	2 °C...8 °C	55 minutit	15 °C...25 °C	45 minutit
Karp	2 °C...8 °C	2 tundi ja 35 minutit	15 °C...25 °C	2 tundi ja 20 minutit

Veenduge, et süstlil oleks vaktsiini nimi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Kui vaktsiini nimi on Spikevax 50 mikrogrammi või Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, lugege selle ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 süstlite käsitlemise juhised

- Enne manustamist tuleb iga süstlit hoida 15 minutit toatemperatuuril (15 °C...25 °C).
- Mitte loksutada.

- Enne manustamist tuleb kontrollida, et süstlis ei oleks nähtavaid osakesi ega värvimuutusi.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 on valge kuni valkjas dispersioon. See võib sisaldada preparaadile omaseid valgeid või poolläbipaistvaid osakesi. Vaktsiini ei tohi manustada, kui see on värvi muutnud või sisaldab muid osakesi.
- Nõelu ei ole süstlitega karbis kaasas.
- Kasutada tuleb intramuskulaarseks süsteks sobiva suurusega (21 G või peenem) steriilset nõela.
- Hoidke otsakork püstises asendis ja eemaldage see, keerates otsakorki vastupäeva, kuni see vabaneb. Eemaldage otsakork aeglase ja ühtlase liigutusega. Vältige otsakorgi tõmbamist selle keeramise ajal.
- Kinnitage nõel, keerates seda päripäeva, kuni see on kindlalt süstla küljes.
- Nõela kate tuleb ära võtta siis, kui ollakse valmis süstima.
- Manustage kogu annus lihasesiseselt.
- Pärast sulada laskmist mitte lasta uuesti külmuda.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
C/ Julián Camarillo n° 31
28037 Madrid
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1507/004
EU/1/20/1507/005
EU/1/20/1507/007
EU/1/20/1507/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6. jaanuar 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

06/2024

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.