

▼ Dan il-prodott medicinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti l-identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni għall-injezzjoni

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Vaccin tal-mRNA tal-COVID-19

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

**Tabella 1. Għamla kwalitattiva u kwantitattiva ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

Qawwa	Kontenitur	Doża/i	Għamla kull doża
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni għall-injezzjoni</b>	Kunjett b'hafna doži ta' 2.5 mL (tapp tat-tip flip-off blu)	5 doži ta' 0.5 mL kull waħda jew 10 doži ta' 0.25 mL kull waħda	Doża waħda (0.5 mL) fiha 25 mikrogramma ta' elasomeran u 25 mikrogramma ta' davesomeran, Vaccin tal-mRNA tal-COVID-19 (b'nucleoside modifikat) (integrat f' nanopartikoli lipidi).  Doża waħda (0.25 mL) fiha 12.5 mikrogrammi ta' elasomeran u 12.5 mikrogrammi ta' davesomeran, Vaccin tal-mRNA tal-COVID-19 (b'nucleoside modifikat) (integrat f' nanopartikoli lipidi).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni</b>	Kunjett b'doża waħda ta' 0.5 mL (tapp tat-tip flip-off blu)	Doża waħda ta' 0.5 mL  Għal użu ta' darba biss.	Doża waħda (0.5 mL) fiha 25 mikrogramma ta' elasomeran u 25 mikrogramma ta' davesomeran, Vaccin tal-mRNA tal-COVID-19

Qawwa	Kontenitur	Doża/i	Għamla kull doża
			(b'nucleoside modifikat) (integrat f'nanopartikoli lipidi).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest</b>	Siringa mimlija għal-lest	Doża waħda ta' 0.5 mL Għal użu ta' darba biss.	Doża waħda (0.5 mL) fiha 25 mikrogramma ta' elasomeran u 25 mikrogramma ta' davesomeran, Vaċċin tal-mRNA tal-COVID-19 (b'nucleoside modifikat) (integrat f'nanopartikoli lipidi).

L-elasomeran huwa 5'-capped mRNA b'katina waħda magħmula bl-użu ta' traskrizzjoni *in vitro* mingħajr ċelluli mill-mudelli tad-DNA li jikkorrispondu, li tikkodifika l-proteina spika (S) virali tas-SARS-CoV-2 (original).

Id-davesomeran huwa 5'-capped mRNA b'skatina waħda magħmula bl-użu ta' traskrizzjoni *in vitro* mingħajr ċelluli mill-mudelli tad-DNA li jikkorrispondu, li tikkodifika l-proteina spika (S) virali tas-SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5). Il-proteini S tal-linjaġġi tal-varjant Omicron BA.4 u BA.5 tas-SARS-CoV-2 huma identiċi.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

### 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-injezzjoni  
Dispersjoni bajda għal off-white (pH: 7.0 – 8.0).

### 4. TAGHRIF KLINIKU

#### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 huwa indikat għall-immunizzazzjoni attiva biex jipprevjeni l-marda tal-COVID-19 ikkawżata mis-SARS-CoV-2 f'individwi ta' 6 xhur jew akbar (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

L-użu ta' dan il-vaċċin għandu jkun skont ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

### Požoloġija

**Tabella 2. Pożoloġija ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

Età/Etajiet	Doża	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali
Tfal ta' eta minn 6 xhur sa 4 snin, mingħajr tilqim minn qabel u mingħajr storja magħrufa ta' infezzjoni ta' SARS CoV-2	Żewġ doži ta' 0.25 mL kull waħda, mogħtija ġol-muskoli*	Agħti t-tieni doża 28 jum wara l-ewwel doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).  Jekk tifel jew tifla jkunu riċevew doża preċedenti waħda ta' Spikevax, għandha tingħata doża waħda ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 biex titlesta s-serje ta' żewġ doži.
Tfal ta' eta minn 6 xhur sa 4 snin, b'tilqim minn qabel jew storja magħrufa ta' infezzjoni ta' SARS CoV-2	Doża waħda ta' 0.25 mL, mogħtija ġol-muskoli*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 għandu jingħata mill-inqas 3 xhur wara l-aktar doża riċenti ta' vaċċin tal-COVID-19.
Tfal ta' età minn 5 snin sa 11-il sena, bi jew mingħajr tilqim minn qabel	Doża waħda ta' 0.25 mL, mogħtija ġol-muskoli*	
Individwi ta' 12-il sena jew ikbar, bi jew mingħajr tilqim preċedenti	Doża waħda ta' 0.5 mL, mogħtija ġol-muskoli	
Individwi ta' 65 sena jew ikbar	Doża waħda ta' 0.5 mL, mogħtija ġol-muskoli	Tista' tingħata doża addizzjonali waħda mill-inqas 3 xhur wara l-aktar doża riċenti ta' vaċċin tal-COVID-19.

\* Tużax il-kunjett ta' doża waħda jew is-siringa mimlija għal-lest biex tagħti volum parzjali ta' 0.25 mL.

**Tabella 3. Pożoloġija ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 għal pazjenti immunokompromessi**

Età/Etajiet	Doża	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali
Tfal immunokompromessi ta' eta minn 6 xhur sa 4 snin, mingħajr tilqim minn qabel	Żewġ doži ta' 0.25 mL kull waħda, mogħtija ġol-muskoli*	It-tielet doża f'pazjenti immunokompromessi b'mod sever tista' tingħata mill-inqas 28 jum wara t-tieni doża.
Tfal immunokompromessi ta' eta minn 6 xhur sa 4 snin, b'tilqim minn qabel	Doża waħda ta' 0.25 mL, mogħtija ġol-muskoli*	Doża/i addizzjonali xierqa għall-età jistgħu jingħataw f'pazjenti immunokompromessi b'mod sever mill-inqas xahrejn wara l-aktar doża riċenti ta' vaċċin tal-COVID-19 skont l-għażla tal-fornitur tal-kura tas-saħħa,
Tfal immunokompromessi ta' età minn 5 snin sa 11-il sena, bi jew mingħajr tilqim minn qabel	Doża waħda ta' 0.25 mL, mogħtija ġol-muskoli*	

Età/Etajiet	Doża	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali
Individwi immunokompromessi ta' 12-il sena jew ikbar, bi jew mingħajr tilqim preċedenti	Doża waħda ta' 0.5 mL, mogħtija ġol-muskoli	b'kunsiderazzjoni taċ-ċirkostanzi kliniċi tal-individwu.

\* Tużax il-kunjett ta' doża waħda jew is-siringa mimlija għal-lest biex tagħti volum parzjali ta' 0.25 mL.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 fit-tfal ta' età inqas minn 6 xhur għadhom ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### *Anzjani*

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża f'individwi anzjani ta'  $\geq 65$  sena.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Spikevax għandu jingħata ġol-muskoli. Is-sit ippreferut huwa l-muskolu tad-deltoidje tan-naħa ta' fuq tad-driegħ.

Tagħtix dan il-vaċċin ġol-vini jew l-arterji, taħt il-ġilda jew minn ġol-ġilda.

Il-vaċċin m'għandux jithallat fl-istess siringa ma' xi vaċċin ieħor jew prodotti mediċinali oħra.

Għal prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel ma jingħata l-vaċċin, ara sezzjoni 4.4.

Għal istruzzjonijiet fuq it-taħlil, l-immaniġġjar u r-rimi tal-vaċċin, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Sensittività eċċessiva u anafilassi

Ġiet irrappurtata anafilassi f'individwi li rċewew Spikevax (original). Għandu jkun hemm disponibbli trattament mediku xieraq kif ukoll superviżjoni medika xierqa f'każ li sseħħ reazzjoni anafilattika wara li jiġi amministrat il-vaċċin.

Huwa rakkomandat li jkun hemm osservazzjoni mill-qrib għal mill-inqas 15-il minuta wara li tingħata t-tilqima. Id-doži sussegwenti ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 m'għandhomx jingħataw lil dawk li esperjenzaw anafilassi għal doża preċedenti ta' Spikevax (original).

#### Mijokardite u perikardite

Hemm żieda fir-riskju għal mijokardite u perikardite wara tilqim bi Spikevax.

Dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jiżviluppaw fi żmien ftit granet biss wara t-tilqim, u sehhew primarjament fi żmien 14-il gurnata. Dawn ġew osservati aktar ta' spiss fi rġiel iżgħar fl-età, u aktar ta' spiss wara t-tieni doża meta mqabbla mal-ewwel doża (ara sezzjoni 4.8).

Id-*data* disponibbli tindika li l-biċċa l-kbira tal-każijiet jirkupraw. Xi każijiet jehtiegu appoġġ ta' kura intensiva u ġew osservati każijiet fatali.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom joqogħdu attenti għas-sinjali u s-sintomi ta' mijokardite u perikardite. Il-persuni mlaqqma għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sintomi li jindikaw mijokardite jew perikardite bħal uġiġh (akut u persistenti) fis-sider, qtugħ ta' nifs, jew palpitazzjonijiet wara t-tilqim.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jikkonsultaw gwida u/jew speċjalisti biex jiddijanostikaw u jittrattaw din il-kundizzjoni.

### Reazzjonijiet relatati mal-ansjetà

Reazzjonijiet relatati mal-ansjetà, inklużi reazzjonijiet vasovagali (sinkope), iperventilazzjoni jew reazzjonijiet relatati ma' stress jistgħu jseħħu f'assoċjazzjoni mat-tilqima bħala reazzjoni psikogenika għall-injezzjoni tal-labra. Huwa importanti li jittiehdu prekawzjonijiet biex jiġi evitat korriment ikkawżat minn hażin.

### Mard fl-istess waqt

It-tilqima għandha tiġi posposta f'individwi li jkollhom mard bid-deni akut u sever jew infezzjoni akuta. Il-preżenza ta' infezzjoni zghira u/jew deni ta' grad baxx m'għandhomx jittardjaw it-tilqima.

### Tromboċitopenja u disturb fil-koagulazzjoni

Bħal kwalunkwe injezzjoni oħra ġol-muskoli, il-vaċċin għandu jingħata b'kawtela f'individwi li jkunu qed jirċievu terapija antikoagulanti jew f'dawk bi tromboċitopenja jew bi kwalunkwe disturb fil-koagulazzjoni ieħor (bħal emofilja) minhabba li tista' sseħħ fsada jew tbenġil wara amministrazzjoni ġol-muskoli f'dawn l-individwi.

### Fegġien mill-ġdid tas-sindromu ta' tnixxija kapillari

Ġew irrappurtati ftit każijiet ta' fegġien mill-ġdid tas-sindromu ta' tnixxija kapillari (CLS, *capillary leak syndrome*) fl-ewwel granet wara t-tilqima bi Spikevax (original). Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu konxji ta' sinjali u sintomi tas-CLS biex jagħrfu u jittrattaw il-kundizzjoni minnufih. F'individwi bi storja medika ta' CLS, l-ippjanar tat-tilqim għandu jsir f'kollaborazzjoni mal-esperti mediċi x-xierqa.

### Tul ta' żmien tal-protezzjoni

It-tul ta' żmien tal-protezzjoni mogħti mill-vaċċin mhux magħruf peress li għadu qed jiġi determinat minn studji kliniċi li għadhom għaddejjin.

### Limitazzjonijiet tal-effikaċja tal-vaċċin

Bħal kull vaċċin ieħor, it-tilqim bi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 jista' ma jipproteġix lil kull min jirċievi l-vaċċin

### Eċċipjenti b'effett magħruf

#### *Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Spikevax (inkluzi formulazzjonijiet varjanti) jista' jingħata fl-istess hin ma' vaċċini tal-influwenza (standard u ta' doża għolja) u mal-vaċċin ta' sottounità tal-herpes zoster (f'ruq ta' Sant'Antnin).

Vaċċini injettabbli differenti għandhom jingħataw f'siti ta' injezzjoni differenti.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Għadha mhi disponibbli l-ebda *data* rigward l-użu ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 waqt it-tqala.

Madankollu, għadd kbir ta' *data* bbażata fuq osservazzjoni minn nisa tqal imlaqqma bi Spikevax (original) waqt it-tieni u t-tielet trimestru ma wrietx żieda f'eżiti avversi tat-tqala. Filwaqt li d-*data* dwar eżiti tat-tqala wara t-tilqim matul l-ewwel trimestru attwalment hija limitata, ma kien osservat l-ebda riskju miżjud ta' korriment. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Ladarba d-differenzi bejn il-prodotti huma limitati għas-sekwenza tal-proteina spika, u m'hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fir-reattoġenicità, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 jista' jintuża waqt it-tqala.

##### Treddigh

Għadha mhi disponibbli l-ebda *data* rigward l-użu ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 waqt it-treddigh.

Madankollu, l-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid/trabi li qegħdin jiġu mreddgħin ma hu mistenni peress li l-espożizzjoni sistemika tal-vaċċin hi baxxa fil-mara li qiegħda tredda'. *Data* bbażata fuq osservazzjoni minn nisa li kienu qegħdin iredgħu wara t-tilqim bi Spikevax (original) ma wrietx riskju ta' effetti avversi fit-trabi tat-twelid/trabi li qegħdin jiġu mreddgħin. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 jista' jintuża waqt it-treddigh.

##### Fertilità

Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, uħud mill-effetti msemmija taħt is-sezzjoni 4.8 jistgħu jaffettwaw il-hila tas-sewqan u tat-thaddim tal-magni b'mod temporanju.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

##### *Adulti*

Is-sigurtà ta' Spikevax (original) giet evalwata fi studju kliniku li għadu għaddej ta' Fażi 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo li sar fl-Istati Uniti fuq 30 351 parteċipant ta' età ta'  $\geq 18$ -il sena jew akbar li rievew tal-inqas doża waħda ta' Spikevax (original) (n=15 185) jew placebo (n=15 166) (NCT04470427). Fiż-żmien tat-tilqima, l-età medja tal-popolazzjoni kienet ta' 52 sena (medda ta' 18-95); 22 831 (75.2%) tal-parteċipanti kellhom bejn 18 sa 64 sena u 7 520 (24.8%) tal-parteċipanti kellhom 65 sena jew akbar.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati ta' spiss kienu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (92%), għeja (70%), uġiġh ta' ras (64.7%), majalġja (61.5%), artralġja (46.4%), tertir ta' bard (45.4%), dardir/rimettar (23%), nefha/sensittività taħt l-abt (19.8%), deni (15.5%), nefha fis-sit tal-injezzjoni (14.7%) u ħmura (10%). Ir-reazzjonijiet avversi lokali u sistemici kienu generalment ħfief jew moderati fl-intensità tagħhom u ġew riżolti wara ffit granet wara t-tilqima. Frekwenza kemmxejn aktar baxxa ta' avvenimenti ta' reattogenicità kienet assoċjata ma' età akbar.

B'mod ġenerali, kien hemm incidenza oġhla ta' xi reazzjonijiet avversi fi gruppi ta' età iżgħar: l-incidenza ta' nefha/sensittività taħt l-abt, għeja, uġiġh ta' ras, majalġja, artralġja, tertir ta' bard, dardir/rimettar u deni kienet oġhla fl-adulti ta' età minn 18 sa < 65 sena milli f'dawk li kellhom 65 sena jew akbar.

Reazzjonijiet avversi lokali u sistemici ġew irrappurtati b'mod aktar frekwenti wara Doża 2 milli wara Doża 1.

#### *Adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena*

Data tas-sigurtà għal Spikevax (original) fl-adolexxenti ngabret fi studju kliniku b'diversi partijiet li għadu għaddej ta' Fażi 2/3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo li sar fl-Istati Uniti. L-ewwel porzjon involva 3 726 parteċipant ta' età minn 12 sa 17-il sena li rċewew tal-inqas doża waħda ta' Spikevax (original) (n=2 486) jew placebo (n=1 240) (NCT04649151). Il-karatteristiċi tad-demografija kienu simili fost il-partiċipanti li rċewew Spikevax (original) u dawk li rċewew placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti fl-adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena kienu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (97%), uġiġh ta' ras (78%), għeja (75%), majalġja (54%), tertir ta' bard (49%), nefha/sensittività taħt l-abt (35%), artralġja (35%), dardir/rimettar (29%), nefha fis-sit tal-injezzjoni (28%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (26%), u deni (14%).

Dan l-istudju għadda għal studju *open-label* ta' Fażi 2/3 fejn 1 346 parteċipant ta' età minn 12 sa 17-il sena rċewew doża booster ta' Spikevax mill-inqas 5 xhur wara t-tieni doża tas-serje primarja. Ma ġew identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi addizzjonali fil-porzjon *open-label* tal-istudju.

#### *Tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena*

Data tas-sigurtà għal Spikevax (original) fit-tfal ingabret fi studju kliniku f'żewġ partijiet li għadu għaddej ta' Fażi 2/3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u observer-blind li sar fl-Istati Uniti u l-Kanada (NCT04796896). Parti 1 hija fażi *open-label* tal-istudju għas-sigurtà, l-għażla tad-doża, u l-immunogenicità u kienet tinkludi 380 parteċipant ta' età minn 6 snin sa 11-il sena li rċewew tal-inqas doża waħda (0.25 mL) ta' Spikevax (original). Parti 2 hija l-fażi kkontrollata bi placebo għas-sigurtà u kienet tinkludi 4 016-il parteċipant ta' età ta' minn 6 snin sa 11-il sena li rċewew tal-inqas doża waħda (0.25 mL) ta' Spikevax (original) (n=3 012) jew placebo (n=1 004). Ebda parteċipant fil-Parti 1 ma pparteċipa fil-Parti 2. Il-karatteristiċi demografici kienu simili fost il-pazjenti li rċewew Spikevax (original) u dawk li rċewew placebo.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti fil-partiċipanti ta' età minn 6 snin sa 11-il sena wara l-ghoti tas-serje primarja (Parti 2) kienu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (98.4%), għeja (73.1%), uġiġh ta' ras (62.1%), majalġja (35.3%), tertir ta' bard (34.6%), dardir/rimettar (29.3%), nefha/sensittività taħt l-abt (27.0%), deni (25.7%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (24.0%), nefha fis-sit tal-injezzjoni (22.3%), u artralġja (21.3%).

Il-protokoll tal-istudju ġie emendat sabiex jinkludi fażi *open-label* tad-doża booster zli inkludiet 1 294 parteċipant ta' età minn 6 snin sa 11-il sena li rċewew doża booster ta' Spikevax mill-inqas 6 xhur wara t-tieni doża tas-serje primarja. Ebda reazzjoni avversa addizzjonali ma ġiet identifikata fil-porzjon *open-label* tal-istudju.

#### *Tfal ta' età minn 6 xhur sa 5 snin*

Twettaq studju kliniku li għadu għaddej ta' Fażi 2/3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo sabiex jevalwa s-sigurtà, it-tolleranza, ir-reattogenicità, u l-

effikaċja ta' Spikevax fl-Istati Uniti u l-Kanada. Dan l-istudju involva 10 390 partċipant ta' età minn 6 xhur sa 11-il sena li rċevew tal-inqas doċa waħda ta' Spikevax (n=7 798) jew plaċebo (n=2 592).

L-istudju involva tfal fi 3 gruppi ta' età: minn 6 snin sa 11-il sena; minn sentejn sa 5 snin; u minn 6 xhur sa 23 xahar. Dan l-istudju pedjatriku involva 6 388 partċipant ta' età minn 6 xhur sa 5 snin li rċevew tal-inqas doċa waħda ta' Spikevax (n=4 791) jew plaċebo (n=1 597). Il-karatteristiċi demografici kienu simili fost il-partċipanti li rċevew Spikevax u dawk li rċevew plaċebo.

F'dan l-istudju kliniku, ir-reazzjonijiet avversi fil-partċipanti ta' età minn 6 xhur sa 23 xahar, wara li ngħataw l-ewwel serje, kienu irritabilità/biki (81.5%), uġiġh fis-sit tal-injezzjoni (56.2%), ngħas (51.1%), nuqqas ta' aptit (45.7%), deni (21.8%), nefha fis-sit tal-injezzjoni (18.4%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (17.9%), u nefha/sensittività taħt l-abt (12.2%).

Ir-reazzjonijiet avversi fil-partċipanti ta' età minn 24 xahar sa 36 xahar wara li ngħataw l-ewwel serje kienu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (76.8%), irritabilità/biki (71.0%), ngħas (49.7%), telf ta' aptit (42.4%), deni (26.1%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (17.9%), nefha fis-sit tal-injezzjoni (15.7%), u nefha/sensittività taħt l-abt (11.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi fil-partċipanti ta' età minn 37 xahar sa 5 snin wara li ngħataw l-ewwel serje kienu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni (83.8%), għeja (61.9%), uġiġh ta' ras (22.9%), majalġja (22.1%), deni (20.9%), tertir ta' bard (16.8%), dardir/rimettar (15.2%), nefha/sensittività taħt l-abt (14.3%), artralġja (12.8%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (9.5%), u nefha fis-sit tal-injezzjoni (8.2%).

#### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà pprezentat hawn taħt huwa bbażat fuq *data* ġġenerata f' diversi studji klinici kkontrollati bi plaċebo:

- 30 351 adult ta' età ta'  $\geq$  18-il sena,
- 3 726 adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena,
- 4 002 itfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena,
- 6 388 tfal ta' età minn 6 xhur sa 5 snin
- u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati huma elenkati skont il-konvenzjoni tal-frekwenza li ġeja:

Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )

Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ )

Rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ )

Rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ )

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont l-intensità tagħhom, bl-aktar serji mnizzlin l-ewwel (Tabella 4).

**Tabella 4: Reazzjonijiet avversi minn studji klinici ta' Spikevax (original) u esperjenza ta' wara l-awtorizzazzjoni fi tfal u individwi li għandhom 6 xhur jew aktar**

Sistema tal-klassi tal-organi tal-MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni(jiet) avversa/i
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Limfadenopatija*
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux magħruf	Anafilassi Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Nuqqas ta' aptit†
Disturbi psikjatriċi	Komuni ħafna	Irritabilità/biki†



Sistema tal-klassi tal-organi tal-MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni(jiet) avversa/i
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras Ngħas†
	Mhux komuni	Sturdament
	Rari	Paralizi tal-wiċċ periferali akuta‡ Ipoesteżija Paraesteżija
Disturbi fil-qalb	Rari hafna	Mijokardite Perikardite
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dardir/rimettar
	Komuni	Dijarea
	Mhux komuni	Ugħigh addominali§
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx
	Mhux komuni	Urtikarja¶
	Mhux magħruf	Eritema multiforme Urtikarja mekkanika Urtikarja kronika
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Majalġja Artralġja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux magħruf	Emorragija mestruwali qawwiya#
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni Għeja Tertir ta' bard Deni Nefha fis-sit tal-injezzjoni Eritema fis-sit tal-injezzjoni
		Komuni
	Mhux komuni	Ħakk fis-sit tal-injezzjoni
	Rari	Nefha fil-wiċċ♥
	Mhux magħruf	Nefha mifruxa tad-driegħ vaċċinat

\*Limfadenopatija tniżżlet bhala limfadenopatija awżiljarja fl-istess naħa tas-sit tal-injezzjoni. F'xi każijiet, ġew affettwati limfonodi oħra (eż., ċervikali, supraklavikulari).

† Osservati fil-popolazzjoni pedjatrika (ta' età minn 6 xhur sa 5 snin).

‡ Matul il-perjodu ta' segwitu tas-sigurtà, giet irrappurtata paralizi akuta tal-wiċċ periferali (jew paralizi) minn tliet parteċipanti fil-grupp ta' Spikevax (original) u minn parteċipant wiehed fil-grupp tal-placebo. Il-bidu fil-partiċipanti tal-grupp tal-vaċċin seħħ 22 ġurnata, 28 ġurnata u 32 ġurnata wara t-tieni doża.

§ Ugħigh addominali kien osservat fil-popolazzjoni pedjatrika (ta' età ta' minn 6 snin sa 11-il sena): 0.2% fil-grupp ta' Spikevax (original) u 0% fil-grupp tal-placebo.

¶ L-urtikarja giet osservata jew b'bidu akut (fi żmien ftit ġranet wara t-tliqima) jew b'bidu tardiv (sa madwar ġimagħtejn wara t-tliqima)

# Hafna mill-każijiet deħru li ma kinux serji u kienu ta' natura temporanja.

♣ Iz-żmien medjan sal-bidu kien ta' 9 ġranet wara l-ewwel injezzjoni, u 11-il ġurnata wara t-tieni injezzjoni. Id-dewmien medjan kien ta' 4 ġranet wara l-ewwel injezzjoni, u 4 ġranet wara t-tieni injezzjoni.

♥ Żewġ avvenimenti avversi serji ta' nefha fil-wiċċ kienu rrapportati f'persuni li rċewew il-vaċċin u li preċedentament kienu rċewew injezzjonijiet kozmetiċi fil-wiċċ. In-nefha fil-wiċċ kienet irrappurtata f'Ġurnata 1 u Ġurnata 3, rispettivament, relattiv għall-ġurnata tat-tliqima.

Ir-reattoġenicità u l-profil tas-sigurtà fi 343 individwu li rċewew Spikevax (original), li kienu seropożittivi għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi, kienu komparabbli għal dawk f'individwi seronegattivi għas-SARS-CoV-2 fil-linja bażi.

### *Adulti (doża booster)*

Is-sigurtà, ir-reattoġenicità, u l-immunoġenicità ta' doża booster ta' Spikevax (original) huma evalwati fi studju ta' Fażi 2 li għadu għaddej, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo, biex jikkonferma d-doża, f'parteċipanti ta' 18-il sena jew akbar (NCT04405076). F'dan l-istudju, 198 parteċipant irċevew żewġ dożi (0.5 mL, 100 mikrogramma xahar 'il bogħod minn xulxin) tas-serje primarja tal-vaċċin Spikevax (original). Fil-fażi *open-label* ta' dan l-istudju, 167 minn dawk il-parteċipanti rċevew doża booster waħda (0.25 mL, 50 mikrogramma) mill-inqas 6 xhur wara li rċevew it-tieni doża tas-serje primarja. Il-profil sollicitat tar-reazzjonijiet avversi għad-doża booster (0.25 mL, 50 mikrogramma) kien simili għal dak ta' wara t-tieni doża fis-serje primarja.

### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (doża booster)*

Is-sigurtà, ir-reattoġenicità, u l-immunoġenicità ta' doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 huma evalwati fi studju *open-label* ta' Fażi 2/3 li għadu għaddej f'parteċipanti ta' 18-il sena jew akbar (mRNA-1273-P205). F'dan l-istudju, 437 parteċipant irċevew id-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ta' 50 mikrogramma, u 377 parteċipant irċevew id-doża booster ta' Spikevax (original) ta' 50 mikrogramma.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 għandu profil ta' reattoġenicità simili għal dak tal-booster ta' Spikevax (original) li jingħata bħala t-tieni doża booster. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi wara l-immunizzazzjoni bi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kienet ukoll simili jew inqas meta mqabbla ma' dik tal-ewwel doża booster ta' Spikevax (original) (50 mikrogramma) u meta mqabbla mat-tieni doża booster tas-serje primarja ta' Spikevax (original) (100 mikrogramma). Il-profil tas-sigurtà ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (perjodu ta' segwitu medjan ta' 113-il jum) kien simili għall-profil tas-sigurtà ta' Spikevax (original) (perjodu ta' segwitu medjan ta' 127 jum).

### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (doża booster)*

Is-sigurtà, ir-reazzjoġenicità, u l-immunoġenicità ta' doża booster bivalent ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 huma evalwati fi prova miftuħa ta' Fażi 2/3 kontinwa f'parteċipanti ta' 18-il sena jew ikbar (mRNA-1273-P205). F'dan l-istudju, 511-il parteċipant irċevew doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma), and 376 parteċipant irċevew doża booster ta' Spikevax (original) (50 mikrogramma).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kellu profil ta' reazzjoġenicità simili għal dak tal-booster ta' Spikevax (original) li jingħata bħala t-tieni doża booster.

### *Spikevax (original) f'persuni li rċevew trapjant ta' organu solidu*

Is-sigurtà, ir-reattoġenicità, u l-immunoġenicità ta' Spikevax (original) kienu evalwati fi studju *open-label* maqsum f'żewġ partijiet ta' Fażi 3b f'persuni adulti li rċevew trapjant ta' organu solidu (SOT, *solid organ transplant*), inklużi trapjanti tal-kliewi u tal-fwied (mRNA-1273-P304). Inghatat doża ta' 100 mikrogramma (0.5 mL), li kienet id-doża awtorizzata fiż-żmien meta sar l-istudju.

F'Parti A, 128 persuna li rċevew SOT irċevew it-tielet doża ta' Spikevax (original). F'Parti B, 159 persuna li rċevew SOT irċevew doża booster mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża (ir-raba' doża għal vaċċini mRNA u t-tielet doża għal vaċċini mhux mRNA).

Ir-reattoġenicità kienet konsistenti mal-profil magħruf ta' Spikevax (original). Ma kienx hemm sejbiet mhux mistennija dwar is-sigurtà.

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Mijokardite*

Iż-żieda fir-riskju ta' mijokardite wara t-tilqim bi Spikevax (original) hija l-ogħla f'irġiel iżgħar (ara sezzjoni 4.4).

Żewġ studji farmakoepidemjoloġiċi Ewropej kbar stmaw ir-riskju eċċessiv f'irġiel iżgħar wara t-tieni doża ta' Spikevax (original). Studju wieħed wera li f'perjodu ta' sebat iġranet wara t-tieni doża kien

hemm madwar 1.316 (95% CI: 1.299, 1.333) każijiet żejda ta' mijokardite f'irġiel ta' bejn it-12 u d-29 sena għal kull 10 000 meta mqabbla ma' persuni mhux esposti. Fi studju ieħor, f'perjodu ta' 28 ġurnata wara t-tieni doża kien hemm 1.88 (95% CI: 0.956, 2.804) każijiet żejda ta' mijokardite f'irġiel ta' bejn is-16 u l-24 sena għal kull 10 000 meta mqabbla ma' persuni mhux esposti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema nazzjonali ta' rappurtar u jinkludu n-numru tal-lott jekk dan ikun disponibbli.

ADR Reporting Website: [www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal](http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal)

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' doża eċċessiva, huma rrakkomandati monitoraġġ tal-funzjonijiet vitali u possibbilment trattament sintomatiku.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Vaċċin, vaċċini tal-COVID-19, Kodiċi ATC: J07BN01

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Spikevax (elasomeran) u Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) it-tnejn li huma fihom l-mRNA fformulat f'nanopartikoli tal-lipidi. L-mRNA jikkodifika għall-proteina spika tas-SARS-CoV-2 ta' tul sħiħ immodifikata b'2 sostituzzjonijiet tal-prolina ankrata fid-dominju heptad repeat 1 (S-2P) biex tiġi stabilizzata f'konformazzjoni ta' prefużjoni. Wara injezzjoni ġol-muskoli, iċ-ċelluli fis-sit tal-injezzjoni u l-limfonodi mbattla jassorbu n-nanopartikola tal-lipidi, u b'mod effettiv iwasslu s-sekwenza tal-mRNA fiċ-ċelluli biex tinbidel fi proteina virali. L-mRNA mwassal ma jidholx fin-nukleu ċellulari jew jinteragixxi mal-ġenoma, ma jirreplikax, u huwa espress b'mod temporanju prinċipalment minn ċelluli dendritiċi u makrofaġi tas-sinus subkapsulari. Il-proteina spika espressa marbuta mal-membrana tas-SARS-CoV-2 hija mbaġħad rikonoxxuta miċ-ċelluli immuni bħala antiġene barrani. Dan iqanqal risponsi kemm taċ-ċelluli T kif ukoll taċ-ċelluli B biex jiġġeneraw antikorpi newtralizzanti, li jistgħu jikkontribwixxu għall-protezzjoni kontra l-COVID-19. L-mRNA b'nucleoside modifikat fi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeran/davesomeran) huwa fformulat f'partikoli tal-lipidi, li jippermettu t-twassil tal-mRNA b'nucleoside modifikat fiċ-ċelluli ospitanti sabiex jippermettu l-espressjoni tal-antiġene S tas-SARS-CoV-2. Il-vaċċin jistimula rispons immunitarju għall-antiġene S, li jipproteġi kontra l-COVID-19.

#### Effikaċja klinika

*L-immunogeniċità f'parteċipanti li għandhom 18-il sena t'età u ikbar – wara doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0.5 mL, 25 mikrogramma/25 mikrogramma)*  
Is-sigurtà, ir-reazzjoġeniċità, u l-immunogeniċità ta' doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 huma evalwati fi prova miftuħa ta' Fażi 2/3 kontinwa f'parteċipanti ta' 18-il sena jew ikbar (mRNA-1273-P205). F'dan l-istudju, 511-il parteċipant irċiew id-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ta' 50 mikrogramma, u 376 parteċipant irċiew id-doża booster ta' Spikevax (original) ta' 50 mikrogramma.

Studju P205 Parti H evalwa s-sigurtà, ir-reazzjoġeniċità, u l-immunogeniċità ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 meta ġie amministrat bħala t-tieni doża booster lil adulti li precedentement

irċivew 2 doži ta' Spikevax (original) (100 mikrogramma) bhala serje primarja u l-ewwel doża booster ta' Spikevax original (50 mikrogramma). F'P205 Parti F, il-parteċipanti tal-istudju rċivew Spikevax (original) (50 mikrogramma) bhala tieni doża booster u l-grupp tal-Parti G iservi bhala grupp tat-tqabbil mhux kontemporanju fi hdan l-istudju mal-grupp ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

F'dan l-istudju, l-analiżi tal-immunogeniċità primarja giet ibbażata fuq is-sett tal-immunogeniċità primarja li jinkludi parteċipanti mingħajr ebda evidenza tal-infezzjoni tas-SARS-CoV-2 fil-linja bażi (qabel il-booster). Fl-analiżi primarja, it-titru tal-medja ġeometrika osservat (GMT) (95% CI) qabel il-booster kien 87.9 (72.2, 107.1) u żdied għal 2 324.6 (1 921.2, 2 812.7) 28 ġurnata wara d-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Il-GMR f'Jum 29 għad-doża booster ta' Spikevax Original/Omicron BA.4-5 ta' 50 mikrogramma kontra d-doża booster ta' Spikevax (original) ta' 50 mikrogramma kien ta' 6.29 (5.27, 7.51), li jissodisfa l-kriterju speċifikat minn qabel għal superjorità (limitu inferjuri ta' CI >1).

Il-GMTs tal-antikorpi newtralizzanti stmati (95% CI) kontra Omicron BA.4/BA.5 aġġustat għat-titru ta' qabel il-booster u l-grupp ta' età kienu ta' 2 747.3 (2 399.2, 3 145.9) u 436.7 (389.1, 490.0) 28 jum wara d-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 u Spikevax (original), rispettivament, u l-GMR (95% CI) kien 6.29 (5.27, 7.51), li jissodisfa l-kriterju speċifikat minn qabel għal nuqqas ta' inferjorità (limitu inferjuri ta' CI >0.667).

*L-immunogeniċità fl-adulti – wara d-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0.5 mL, 25 mikrogramma/25 mikrogramma)*

Is-sigurtà, ir-reattoġeniċità, u l-immunogeniċità ta' doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 huma evalwati fi studju *open-label* ta' Fażi 2/3 li għadu għaddej f'parteċipanti ta' 18-il sena jew akbar (mRNA-1273-P205). F'dan l-istudju, 437 parteċipant irċevew id-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ta' 50 mikrogramma, u 377 parteċipant irċevew id-doża booster ta' Spikevax (original) ta' 50 mikrogramma.

L-Istudju P205 Parti G evalwa s-sigurtà, ir-reattoġeniċità, u l-immunogeniċità ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 meta ġie amministrat bhala t-tieni doża booster lil adulti li precedentement irċevew 2 doži ta' Spikevax (original) (100 mikrogramma) bhala serje primarja u doża booster ta' Spikevax original (50 mikrogramma) mill-inqas 3 xhur qabel ir-registrazzjoni. F'P205 Parti F, il-parteċipanti tal-istudju rċevew Spikevax (original) (50 mikrogramma) bhala t-tieni doża booster u l-grupp tal-Parti G iservi bhala grupp tat-tqabbil mhux kontemporanju fi hdan l-istudju mal-grupp ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

F'dan l-istudju, l-analiżi tal-immunogeniċità primarja giet ibbażata fuq is-sett tal-immunogeniċità primarja li jinkludi parteċipanti mingħajr ebda evidenza tal-infezzjoni tas-SARS-CoV-2 fil-linja bażi (qabel il-booster). Fl-analiżi primarja, it-titru tal-medja ġeometrika (GMT, geometric mean titre) tal-antikorpi newtralizzanti stmat tas-SARS-CoV-2 oriġinali u l-95% CI korrispondenti kienu 6 422.3 (5 990.1, 6 885.7) u 5 286.6 (4 887.1, 5 718.9) 28 ġurnata wara d-doża booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 u Spikevax (original), rispettivament. Dawn il-GMTs jirrapprezentaw il-proporzjon bejn ir-rispons ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 versus Spikevax (original) kontra r-razza antenata tas-SARS COV-2 (D614G). Il-GMR (97.5% CI) kien 1.22 (1.08, 1.37) li jissodisfa l-kriterju speċifikat minn qabel għan-nuqqas ta' inferjorità (limitu inferjuri ta' 97.5% CI  $\geq$ 0.67).

Il-GMTs tal-antikorpi newtralizzanti stmati ta' Ġurnata 29 kontra l-Omicron, BA.1 kienu 2 479.9 (2 264.5, 2 15.8) u 1 421.2 (1 283.0, 1 574.4) fil-gruppi tal-booster ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 u Spikevax (original), rispettivament, u l-GMR (97.5% CI) kien 1.75 (1.49, 2.04), li ssodisfa l-kriterju ta' superjorità speċifikat minn qabel (limitu inferjuri ta' CI >1).

*Persistenza tal-antikorpi għal tliet xhur tal-vaċċin booster kontra l-COVID-19 ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1*

Il-parteċipanti fi Studju P205 Parti G kienu registrati b'mod sekwenzjali biex jirċievu 50 mikrogramma ta' Spikevax (original) (n=376) jew Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) bhala t-tieni doża booster. Fil-parteċipanti b'ebda incidenza ta' qabel il-booster ta' SARS-

CoV-2, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 qanqal titri ta' antkorpi newtralizzanti ta' Omicron-BA.1 (GMT osservat) li kienu oghla b'mod sinifikanti (964.4 [834.4, 1 114.7]) minn dawk ta' Spikevax (original) (624.2 [533.1, 730.9]) u simili bejn il-boosters kontra SARS-CoV-2 antenat fi tliet xhur.

#### Effikaċja klinika fl-adulti

L-istudju fl-adulti kien studju kliniku ta' Fażi 3 fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo, (NCT04470427) li eskluda individwi li kienu immunokompromessi jew li kienu rċevew immunosuppressanti fi żmien 6 xhur, kif ukoll parteċipanti li kienu tqal, jew li kellhom storja ta' infezzjoni ta' SARS-CoV-2. Il-parteċipanti bil-marda tal-HIV stabbli ma ġewx esklużi. Il-vaċċini tal-influenza setgħu jiġu amministrati 14-il ġurnata qabel jew 14-il ġurnata wara kwalunkwe doża ta' Spikevax (original). Il-parteċipanti kienu meħtieġa wkoll josservaw intervall minimu ta' 3 xhur wara li rċevew prodotti tad-demem/plażma jew immunoglobulini qabel beda l-istudju sabiex jirċievu placebo jew Spikevax (original).

Total ta' 30 351 individwu ġew segwiti għal medjan ta' 92 ġurnata (medda: 1-122) għall-iżvilupp tal-marda tal-COVID-19.

Il-popolazzjoni tal-analiżi tal-effikaċja primarja (imsejha s-Sett Skont il-Protokoll jew PPS), kienet tinkludi 28 207 individwi li rċevew Spikevax (original) (n=14 134) jew placebo (n=14 073), u kellhom status tal-linja bażi tas-SARS-CoV-2 negattiv. Il-popolazzjoni tal-istudju tal-PPS inkludiet 47.4% nisa, 52.6% irġiel, 79.5% Bojod, 9.7% Afrikani Amerikani, 4.6% Ażjatiċi u 6.2% oħrajn. 19.7% tal-parteċipanti ġew identifikati bħala Ispaniċi jew Latini. L-età medjana tal-individwi kienet ta' 53 sena (medda 18 – 94). Perjodu ta' dożaġġ ta' -7 sa +14-il ġurnata kien permess għall-inkluzjoni fil-PPS. 98% tal-persuni li rċevew il-vaċċin irċevew it-tieni doża bejn 25 sa 35 ġurnata wara l-ewwel doża (li jikkorrispondu għal -3 sa +7 granet madwar l-intervall ta' 28 ġurnata).

Il-każijiet ta' COVID-19 ġew ikkonfermati permezz tat-Traskriptażi Inversa u Reazzjoni Katina bil-Polimerażi (RT PCR, *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) u minn Kumitat ta' Aġġudikazzjoni Klinika. L-effikaċja tal-vaċċin b'mod ġenerali u skont il-gruppi ta' età prinċipali hija pprezentata fit-Tabella 5.

**Tabella 5: Analizi tal-effikaċja tal-vaċċin: COVID-19 ikkonfermat<sup>#</sup> irrISPettivament mis-severità li jibda 14-il ġurnata wara t-tieni doża – PPS**

Grupp ta' età (snin)	Spikevax (original)			Placebo			% Effikaċja tal-vaċċin (95% CI)*
	Individwi N	Każijiet tal-COVID-19	Rata ta' inċidenza tal-COVID-19 kull 1 000 persuna-snin	Individwi N	Każijiet tal-COVID-19	Rata ta' inċidenza tal-COVID-19 kull 1 000 persuna-snin	
Globali (≥18)	14 134	11	3.328	14 073	185	56.510	94.1 (89.3, 96.8)**
18 sa <65	10 551	7	2.875	10 521	156	64.625	95.6 (90.6, 97.9)
≥65	3 583	4	4.595	3 552	29	33.728	86.4 (61.4, 95.2)
≥65 sa <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)

<sup>#</sup>COVID-19: COVID-19 sintomatiku li jeħtieġ riżultat pożittiv ta' RT-PCR u mill-inqas 2 sintomi sistemici jew sintomu respiratorju wiehed. Każijiet li jibdedu 14-il ġurnata wara t-tieni doża.

\*Effikaċja tal-vaċċin u 95% intervall ta' kunfidenza (CI) mill-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox stratifikat

\*\* CI mhux aġġustat għall-multipliċità. Analizijiet statistiċi aġġustati tal-multipliċità saru f'analizi interim

ibbażata fuq inqas każijiet ta' COVID-19, mhux irrappurtati hawn.

Fost l-individwi kollha fil-PPS, l-ebda każ ta' COVID-19 sever ma ġie rrapportat fil-grupp tal-vaċċin meta mqabbel ma' 30 sa 185 każ irrappurtati fil-grupp tal-placebo. Mit-30 parteċipant b'marda severa, 9 ġew rikoverati l-isptar, 2 iddaħħlu fil-kura intensiva. Il-maġġoranza tal-każijiet severi li kien fadal issosdisfaw biss il-kriterju ta' saturazzjoni tal-ossiġenu (SpO2) għall-mard sever ( $\leq 93\%$  bl-arja fil-kamra).

L-effikaċja tal-vaċċin ta' Spikevax (original) għall-prevenzjoni tal-COVID-19 minkejja infezzjoni tas-SARS-CoV-2 preċedenti (determinata minn seroloġija tal-linja bażi u minn ittestjar tal-kampjuni ta' swabs nażofaringali) minn 14-il ġurnata wara Doża 2 kienet ta' 93.6% (95% CI: 88.6, 96.5).

Barra minn hekk, analiżijiet tas-sottogrupp tal-punt finali primarju tal-effikaċja wrew stimi tal-punt tal-effikaċja simili bejn is-sessi, gruppi etniċi, u parteċipanti b'komorbiditajiet mediċi assoċjati ma' riskju għoli ta' COVID-19 severa.

#### *Immunogeniċità fl-adulti – wara doża booster (0.25 mL, 50 mikrogramma)*

Is-sigurtà, ir-reattoġeniċità, u l-immunogeniċità ta' doża booster ta' Spikevax (original) qed jiġu evalwati fi studju ta' Fażi 2 li għadu għaddej, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo, biex jikkonferma d-doża f'parteċipanti ta' 18-il sena jew akbar (NCT04405076). F'dan l-istudju, 198 parteċipant irċevew żewġ dożi (0.5 mL, 100 mikrogramma xahar 'il bogħod minn xulxin) tal-vaċċin Spikevax (original) b'hala serje primarja. Fil-fażi *open-label*, 149 minn dawk il-parteċipanti (Sett Skont il-Protokoll) irċevew doża booster waħda (0.25 mL, 50 mikrogramma) mill-inqas 6 xhur wara li rċevew it-tieni doża tas-serje primarja. Intwera li doża booster waħda (0.25 mL, 50 mikrogramma) irriżultat f'żieda medja ġeometrika (GMFR, geometric mean fold rise) ta' 12.99 darba (95% CI: 11.04, 15.29) fl-antikorpi newtralizzanti minn qabel ma ngħata l-booster meta mqabbla ma' 28 ġurnata wara d-doża booster. Il-GMFR fl-antikorpi newtralizzanti kienet ta' 1.53 (95% CI: 1.32, 1.77) meta mqabbla ma' 28 ġurnata wara t-tieni doża (serje primarja) għal 28 ġurnata wara d-doża booster.

#### *Immunogeniċità ta' doża booster wara t-tilqim primarju b'vaċċin kontra l-COVID-19 awtorizzat ieħor fl-adulti*

Is-sigurtà u l-immunogeniċità ta' booster eterologu bi Spikevax (original) kienu studjati fi studju mibdi mill-investigatur b'154 parteċipant. L-intervall ta' żmien minimu bejn is-serje primarja bl-użu ta' vaċċin kontra l-COVID-19 ibbażat fuq vettur jew ibbażat fuq RNA u injezzjoni booster bi Spikevax (original) kien ta' 12-il ġimgħa (medda: 12-il ġimgħa sa 20.9 ġimgħat). Id-doża użata għall-booster f'dan l-istudju kienet ta' 100 mikrogramma. It-titri tal-antikorpi newtralizzanti kif imkejla mill-assaġġ ta' newtralizzazzjoni tal-pseudovirus kienu evalwati f'Ġurnata 1 qabel l-għoti u f'Ġurnata 15 u Ġurnata 29 wara d-doża booster. Rispons għall-booster intwera irrispettivament mit-tilqim primarju.

Hija disponibbli biss *data* fuq perjodu ta' żmien qasir dwar l-immunogeniċità; attwalment il-protezzjoni fuq perjodu ta' żmien twil u l-memorja immunoloġika mhux magħrufa.

#### *Is-sigurtà u l-immunogeniċità ta' seba' vaċċini kontra l-COVID-19 b'hala tielet doża (booster) fir-Renju Unit*

COV-BOOST huwa studju mibdi mill-investigatur ta' Fażi 2 f'hafna ċentri u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali tat-tilqima booster b'tielet doża kontra l-COVID-19 b'subgrupp biex tiġi investigata l-immunoloġija dettaljata. Il-parteċipanti kienu adulti ta' età minn 30 sena u akbar, f'saħħa fiżika tajba (il-komorbiditajiet ikkontrollati sew minn ħfief għal moderati kienu permessi), li kienu rċevew żewġ dożi ta' Pfizer–BioNTech jew Oxford–AstraZeneca (l-ewwel doża f'Diċembru 2020, Jannar 2021 jew Frar 2021), u kienu ilhom tal-inqas 84 ġurnata li ħadu t-tieni doża saż-żmien tar-reġistrazzjoni. Spikevax (original) ta spinta lir-risponsi tal-antikorpi u dawk newtralizzanti u kien ittollerat sew irrispettivament mis-serje primarja. Id-doża użata għall-booster f'dan l-istudju kienet ta' 100 mikrogramma. It-titri tal-antikorpi newtralizzanti kif imkejla b'assaġġ tan-newtralizzazzjoni tal-pseudovirus kienu evalwati f'Ġurnata 28 wara d-doża booster.

#### *Antikorpi newtralizzanti qabel u wara l-booster kontra l-varjant B.1.617.2 (Delta) fl-adulti*

Ir-riżultati tal-assaġġ tan-newtralizzazzjoni tal-pseudovirus (PsVNA) kontra l-varjant B.1.617.2 (Delta) determinat qabel il-booster u f'Ġurnata 29 wara l-booster urew li l-għoti ta' doża booster ta' Spikevax (original) (0.25 mL, 50 mikrogramma) fl-adulti kkawża zieda ta' 17-il darba aktar fl-antikorpi newtralizzanti kontra l-varjant Delta meta mqabbla mal-livelli ta' qabel il-booster (GMFR = 17.28; 95% CI: 14.38, 20.77; n=295).

#### *Effikaċja klinika f'adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena*

L-istudju fl-adolexxenti huwa studju kliniku li għadu għaddej, ta' Fażi 2/3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo (NCT04649151) biex jevalwa s-sigurtà, ir-reattoġenicità u l-effikaċja ta' Spikevax (original) fl-adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena. Il-parteeċipanti bi storja magħrufa ta' infezzjoni ta' SARS-CoV-2 ġew esklużi mill-istudju. Total ta' 3 732 parteċipant ġew magħżula b'mod każwali 2:1 biex jirċievu 2 doži ta' Spikevax (original) jew placebo salina xahar minn xulxin.

Saret analiżi tal-effikaċja sekondarja fi 3 181 parteċipant li rċevew 2 doži ta' jew Spikevax (original) (n=2 139) jew placebo (n=1 042) u kellhom status fil-linja bażi tas-SARS-CoV-2 negattiv fis-Sett Skont il-Protokoll. Bejn il-parteeċipanti li rċevew Spikevax (original) u dawk li rċevew placebo, ma kienx hemm differenzi notevoli fid-demografija jew fil-kundizzjonijiet mediċi li kienu jeżistu minn qabel.

Il-COVID-19 kien definit bħala COVID-19 sintomatiku li kien jeħtieġ riżultat RT-PCR pożittiv u mill-inqas 2 sintomi sistemici jew sintomu respiratorju wiehed. Il-każijiet bdew 14-il ġurnata wara t-tieni doża.

Ma kienx hemm każijiet ta' COVID-19 sintomatiċi fil-grupp ta' Spikevax (original) u kien hemm 4 każijiet ta' COVID-19 sintomatiċi fil-grupp tal-placebo.

*Immunoġenicità f'adolexxenti ta' età ta' minn 12 sa 17-il sena – wara t-tilqima primarja ta' Spikevax*  
Saret analiżi ta' nuqqas ta' inferjorità li evalwat titri newtralizzanti ta' 50% ta' SARS-CoV-2 u r-rati ta' rispons tas-seru 28 ġurnata wara Doża 2 fis-subsettijiet tal-immunoġenicità skont il-protokoll ta' adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena (n=340) fl-istudju fl-adolexxenti u f'parteċipanti li kellhom minn 18 sa 25 sena (n=296) fl-istudju fl-adulti. L-individwi ma kellhomx evidenza immunoloġika jew viroloġika ta' infezzjoni preċedenti ta' SARS-CoV-2 fil-linja bażi. Il-proporzjon medju ġeometriku (GMR) tat-titri tal-antikorpi newtralizzanti fl-adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena meta mqabbel ma' dawk li kellhom minn 18 sa 25 sena kien ta' 1.08 (95% CI: 0.94, 1.24). Id-differenza fir-rata ta' rispons tas-seru kienet ta' 0.2% (95% CI: -1.8, 2.4). Il-kriterji ta' nuqqas ta' inferjorità (il-limitu inferjuri ta' 95% CI għal GMR > 0.67 u l-limitu inferjuri ta' 95% CI tad-differenza fir-rata ta' rispons tas-seru > -10%) ġew issodisfatti.

#### *Immunoġenicità fl-adolexxenti ta' età minn 12 sa 17-il sena – wara d-doża booster ta' Spikevax (original)*

L-għan ewlieni tal-immunoġenicità tal-fażi tal-booster ta' dan l-istudju kien li tiġi inferita l-effikaċja tad-doża booster fil-parteeċipanti ta' età minn 12 sa 17-il sena billi jqabbel ir-risponsi immuni wara l-booster (Ġurnata 29) ma' dawk miksuba wara d-doża 2 tas-serje primarja (Ġurnata 57) fl-adulti żgħar (ta' età minn 18 sa 25 sena) fl-istudju fl-adulti. L-effikaċja tad-doża booster ta' 50 mikrogramma ta' Spikevax hija inferita jekk ir-risponsi immuni ta' wara d-doża booster (konċentrazzjoni tal-medja ġeometrika [GMC, *geometric mean concentration*] tal-nAb u r-rata ta' rispons tas-seru [SRR, seroresponse rate]) jissodisfaw il-kriterji tan-nuqqas ta' inferjorità speċifikati minn qabel (kemm għall-GMC u kif ukoll għall-SRR) meta mqabbla ma' dawk imkejla wara t-tlestija tas-serje primarja ta' 100 mikrogramma ta' Spikevax fost is-subsett ta' adulti żgħar (18 sa 25 sena) fl-istudju ewlieni tal-effikaċja fl-adulti.

Fil-fażi *open-label* ta' dan l-istudju, il-parteeċipanti ta' età minn 12 sa 17-il sena rċevew doża booster waħda mill-inqas 5 xhur wara t-tlestija tas-serje primarja (żewġ doži b'xahar bejniethom). Il-popolazzjoni tal-analiżi tal-immunoġenicità primarja f'dan l-istudju inkludiet 257 parteċipant bid-doża booster u s-subsett każwali ta' 295 parteċipant mill-istudju tal-adulti żgħar (etajiet ta' ≥18 sa ≤25) li preċedement lestew serje primarja ta' tilqim ta' żewġ doži b'xahar bejniethom ta' Spikevax. Iż-

żewg gruppi ta' parteċipanti inklużi fil-popolazzjoni tal-analiżi ma kellom l-ebda evidenza seroloġika jew viroloġika ta' infezzjoni bis-SARS-CoV-2 qabel l-ewwel doża tas-serje primarja u qabel id-doża booster, rispettivament.

Il-GMR tal-GMC ta' Ġurnata 29 tad-doża booster fl-adolessenti meta mqabbla mal-adulti żgħar: il-GMR ta' Ġurnata 57 kien ta' 5.1 (95% CI: 4.5, 5.8), li jissodisfa l-kriterju tan-nuqqas ta' inferjorità (i.e., limitu inferjuri ta' 95% CI >0.667 (1/1.5); punt stmat ta' 0.8); id-differenza tal-SRR kienet ta' 0.7% (95% CI: -0.8, 2.4), li tissodisfa l-kriterji tan-nuqqas ta' inferjorità (limitu inferjuri tal-95% tad-differenza tal-SRR ta' >-10%).

Fil-257 parteċipant, il-GMC tal-nAb ta' qabel il-booster (doża booster-Ġurnata 1) kienet ta' 400.4 (95% CI: 370.0, 433.4); fil-Ġurnata 29 tad-DB, il-GMC kienet ta' 7 172.0 (95% CI: 6 610.4, 7 781.4). Il-GMC ta' Ġurnata 29 tad-doża booster ta' wara l-booster żdiedet b'madwar 18-il darba aktar mill-GMC ta' qabel il-booster, li turi l-qawwa tad-doża booster fl-adolessenti. L-SRR kienet ta' 100 (95% CI: 98.6, 100.0).

Il-kriterji ta' suċċess speċifikati minn qabel għall-għan ewlieni tal-immunogeniċità ġew sodisfatti, u b'hekk ippermettew l-inferenza tal-effikaċja tal-vaċċin mill-istudju fil-adulti.

#### *Effikaċja klinika fit-tfal ta' età ta' minn 6 snin sa 11-il sena*

L-istudju pedjatriku huwa studju kliniku li għadu għaddej tal-Faži 2/3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, observer-blind u kkontrollat bi placebo, biex jevalwa s-sigurtà, ir-reattogeniċità, u l-effikaċja ta' Spikevax (original) fi tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena fl-Istati Uniti u l-Kanada (NCT04796896). Parteċipanti bi storja magħrufa ta' infezzjoni bis-SARS-CoV-2 kienu esklużi mill-istudju. Għadd totali ta' 4 011-il parteċipant kienu magħżula b'mod każwali 3:1 biex jirċievu 2 doži ta' Spikevax (original) jew placebo b'soluzzjoni salina xahar 'il bogħod minn xulxin.

Analiżi tal-effikaċja sekondarja li tevalwa każijiet konfermati ta' COVID-19 li ngabru sad-data meta waqfet tingabar id-data tal-10 ta' Novembru 2021 twettqet fi 3 497 parteċipant li rċevew żewg doži (0.25 mL f'xahar 0 u 1) ta' Spikevax (original) (n=2 644) jew placebo (n=853) u kellhom status fil-linja bażi negattiv għal SARS-CoV-2 fis-Sett Skont il-Protokoll. Bejn il-parteċipanti li rċevew Spikevax (original) u dawk li rċevew placebo, ma kien hemm l-ebda differenzi notevoli fid-demografika.

Il-COVID-19 kien definit bħala COVID-19 sintomatiku li jehtieg riżultat ta' RT-PCR pozittiv u tal-inqas 2 sintomi sistemici jew sintomu wieħed respiratorju. Każijiet li jibdeu 14-il ġurnata wara t-tieni doża.

Kien hemm tliet każijiet ta' COVID-19 (0.1%) fil-grupp ta' Spikevax (original) u erba' każijiet ta' COVID-19 (0.5%) fil-grupp tal-placebo.

#### *Immunogeniċità fi tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena*

Analiżi li tevalwa titri newtralizzanti ta' 50% ta' SARS-CoV-2 u r-rati ta' rispons tas-seru 28 ġurnata wara Doża 2 saret f'subsett ta' tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena (n=319) fl-istudju pedjatriku u f'parteċipanti ta' età minn 18 sa 25 sena (n=295) fl-istudju fl-adulti. L-individwi ma kellhom l-ebda evidenza immunoloġika jew viroloġika ta' infezzjoni preċedenti bis-SARS-CoV-2 fil-linja bażi. Il-GMR tat-titri tal-antikorpi newtralizzanti fit-tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena mqabbla mal-adulti ta' 18 sa 25 sena kienet ta' 1.239 (95% CI: 1.072, 1.432). Id-differenza fir-rata ta' rispons tas-seru kienet ta' 0.1% (95% CI: -1.9, 2.1). Il-kriterji ta' nuqqas ta' inferjorità (il-limitu inferjuri ta' 95% CI għal GMR > 0.67 u l-limitu inferjuri ta' 95% CI tad-differenza fir-rata ta' rispons tas-seru > -10%) intlaħqu.

#### *Immunogeniċità fi tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena – wara d-doża booster ta' Spikevax (original)*

L-għan ewlieni tal-immunogeniċità tal-faži tal-booster ta' dan l-istudju kien li tiġi inferita l-effikaċja tad-doża booster fil-parteċipanti ta' età minn 6 snin sa 11-il sena billi jqabbel ir-risponsi immuni wara l-booster (Ġurnata 29) ma' dawk miksuba wara d-doża 2 tas-serje primarja (Ġurnata 57) fl-adulti żgħar (età minn 18 sa 25 sena) f'dak l-istudju, fejn intweriet 93% tal-effikaċja. L-effikaċja tad-doża



booster ta' 25 mikrogramma ta' Spikevax hija inferita jekk ir-risponsi immuni ta' wara d-doża booster (koncentrazzjoni tal-medja ġeometrika [GMC] tal-antikorp newtralizzanti [nAb] u r-rata ta' rispons tas-seru [SRR]) jissodisfaw il-kriterji tan-nuqqas ta' inferjorità speċifikati minn qabel (kemm għall-GMC u kif ukoll għall-SRR) meta mqabbla ma' dawk imkejla wara t-tlestija tas-serje primarja ta' 100 mikrogramma ta' Spikevax fost is-subsett ta' adulti żgħar (18 sa 25 sena) fl-istudju ewlieni tal-effikaċja fl-adulti.

Fil-fażi *open-label* ta' dan l-istudju, il-parteciċpanti ta' età minn 6 snin sa 11-il sena rċevew doża booster waħda mill-inqas 6 xhur wara t-tlestija tas-serje primarja (żewġ doži b'xahar bejniethom). Il-popolazzjoni tal-analiżi tal-immunogeniċità primarja f'dan l-istudju inkludiet 95 parteciċpant bid-doża booster fil-parteciċpanti ta' età minn 6 snin sa 11-il sena u s-subsett każwali ta' 295 parteciċpant mill-istudju tal-adulti żgħar li rċevew żewġ doži b'xahar bejniethom ta' Spikevax. Iż-żewġ gruppi ta' parteciċpanti inklużi fil-popolazzjoni tal-analiżi ma kellom l-ebda evidenza seroloġika jew viroloġika ta' infezzjoni bis-SARS-CoV-2 qabel l-ewwel doża tas-serje primarja u qabel id-doża booster, rispettivament.

Fil-95 parteciċpant, fil-Ġurnata 29 tad-doża booster, il-GMC kienet ta' 5 847.5 (95% CI: 4 999.6, 6 839.1). L-SRR kienet ta' 100 (95% CI: 95.9, 100.0). Ġew studjati l-livelli tal-nAb tar-rispons tas-seru għat-tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena fis-subsett tal-immunogeniċità skont il-protokoll, bi status ta' qabel il-booster negattiv għas-SARS-CoV-2 u t-tqabbil ma' dawk minghand l-adulti żgħar (età minn 18 sa 25 sena). Il-GMR tal-GMC ta' Ġurnata 29 tad-doża booster meta mqabbla mal-GMC ta' Ġurnata 57 tal-adulti żgħar kienet ta' 4.2 (95% CI: 3.5, 5.0), li jissodisfa l-kriterju tan-nuqqas ta' inferjorità (i.e., limitu inferjuri ta' 95% CI >0.667); id-differenza tal-SRR kienet ta' 0.7% (95% CI: -3.5, 2.4), li tissodisfa l-kriterji tan-nuqqas ta' inferjorità (limitu inferjuri tal-95% tad-differenza tal-SRR ta' > 10%).

Il-kriterji ta' suċċess speċifikati minn qabel għall-għan ewlieni tal-immunogeniċità ġew sodisfatti, u b'hekk ippermettew l-inferenza tal-effikaċja tal-vaċċin tad-doża booster. Ir-rispons għas-sejha lura ta' malajr evidenti fi żmien 4 ġimgħat tad-doża għal booster huwa evidenza tal-priming robust ipprovokat mis-serje primarja ta' Spikevax.

*Antikorp newtralizzanti kontra l-varjant B.1.617.2 (Delta) fi tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena*  
Kampjuni tas-seru tas-subsett tal-immunogeniċità skont il-protokoll (n=134) tal-istudju pedjatriku li għadu għaddej miksuba fil-linja bażi u f'Ġurnata 57 kienu ttestjati f'PsVNA abbażi tal-varjant B.1.617.2 (Delta). Fi tfal ta' età minn 6 snin sa 11-il sena, il-GMFR mil-linja bażi sa Ġurnata 57 kienet ta' 81.77 (95% CI: 70.38, 95.00) għall-varjant Delta (imkejjel bil-PsVNA). Barra dan, 99.3% tat-tfal issodisfaw id-definizzjoni ta' rispons tas-seru.

*Effikaċja klinika fi tfal ta' età minn 6 xhur sa 5 snin*

Twettaq studju li għadu għaddej ta' Fażi 2/3 sabiex jevalwa s-sigurtà, it-tolleranza, ir-reattoġeniċità, u l-effikaċja ta' Spikevax fi tfal f'saħħithom ta' età minn 6 snin sa 11-il sena. L-istudju involva tfal mit-3 gruppi ta' età: 6 snin sa 11-il sena; sentejn sa 5 snin; u minn 6 xhur sa 23 xhur.

Analiżi deskrittiva tal-effikaċja li tevalwa l-każijiet ikkonfermati tal-COVID-19 li akkumulaw sad-data meta waqfet tingabar id-*data* tal-21 ta' Frar 2022 twettqet f'5 476 parteciċpant ta' età minn 6 xhur sa 5 snin li rċevew żewġ doži (f'xahar 0 u 1) ta' Spikevax (n=4 105) jew placebo (n=1 371) u kellhom status tas-SARS-CoV-2 negattiv tal-linja bażi (imsejjaħ Sett Skont il-Protokoll għall-Effikaċja). Bejn il-parteciċpanti li rċevew Spikevax u dawk li rċevew placebo, ma kien hemm l-ebda differenza notevoli fid-demografika.

It-tul medjan tas-segwitu għall-effikaċja wara d-Doża 2 kien ta' 71 ġurnata għall-parteciċpanti ta' età minn sentejn sa 5 snin u 68 ġurnata għall-parteciċpanti ta' età minn 6 xhur sa 23 xahar.

L-effikaċja tal-vaċċin f'dan l-istudju ġiet osservata waqt il-perjodu meta l-varjant B.1.1.529 (Omicron) kien il-varjant predominanti fiċ-ċirkolazzjoni.

L-effikaċja tal-vaċċin (VE, *vaccine efficacy*) fil-Parti 2 għal Sett Skont il-Protokoll għall-Effikaċja għall-każijiet tal-COVID-19 14-il ġurnata jew aktar wara d-doża 2 permezz tad-“definizzjoni tal-każi COVID-19 P301” (i.e., id-definizzjoni użata fl-istudju kruċjali tal-effikaċja fl-adulti ) kienet ta’ 46.4% (95% CI: 19.8, 63.8) għat-tfal ta’ età minn sentejn sa 5 snin u 31.5% (95% CI: -27.7, 62.0) għat-tfal ta’ età minn 6 xhur sa 23 xahar.

*Immunogeniċità fit-tfal ta’ età minn 6 xhur sa 5 snin*

Għat-tfal ta’ età minn sentejn sa 5 snin, it-tqabbil tar-risponsi tal-nAb ta’ Ġurnata 57 f’dan is-subsett tal-immunogeniċità skont il-protokoll tal-Parti 2 (n = 264; 25 mikrogramma) ma’ dak tal-adulti żgħar (n = 295; 100 mikrogramma) wera GMR ta’ 1.014 (95% CI: 0.881, 1.167), li jissodisfa l-kriterji ta’ suċċess tan-nuqqas ta’ inferjorità (i.e., limitu inferjuri tal-95% CI għal  $GMR \geq 0.67$ ; punt stmat ta’  $\geq 0.8$ ). Iż-żieda medja ġeometrika (GMFR) mil-linja bażi sa Ġurnata 57 għal dawn it-tfal kienet ta’ 183.3 (95% CI: 164.03, 204.91). Id-differenza fir-rati tar-rispons tas-seru (SRR) bejn it-tfal u l-adulti żgħar kienet ta’ -0.4% (95% CI: -2.7%, 1.5%), li tissodisfa wkoll il-kriterji ta’ suċċess tan-nuqqas ta’ inferjorità (limitu inferjuri ta’ 95% CI tad-differenza fl-SRR > -10%).

Għat-trabi u t-trabi li telqu jimxu ta’ età minn 6 xhur sa 23 xahar, it-tqabbil tar-risponsi tal-nAb ta’ Ġurnata 57 f’dan is-subsett tal-immunogeniċità skont il-protokoll tal-Parti 2 (n = 230; 25 mikrogramma) ma’ dak tal-adulti żgħar (n = 295; 100 mikrogramma) wera GMR ta’ 1.280 (95% CI: 1.115, 1.470), li jissodisfa l-kriterji ta’ suċċess tan-nuqqas ta’ inferjorità (i.e., limitu inferjuri ta’ 95% CI għal  $GMR \geq 0.67$ ; punt stmat ta’  $\geq 0.8$ ). Id-differenza fir-rati tal-SRR bejn it-trabi/trabi li telqu jimxu u l-adulti żgħar kienet ta’ 0.7% (95% CI: -1.0%, 2.5%), li tissodisfa wkoll il-kriterji ta’ suċċess tan-nuqqas ta’ inferjorità (limitu inferjuri ta’ 95% CI tad-differenza fir-rata tar-rispons tas-seru > -10%).

Għaldaqstant, il-kriterji ta’ suċċess speċifikati minn qabel għall-għan primarju tal-immunogeniċità kienu ssodisfatti għaż-żewġ gruppi ta’ età, u għalhekk l-effikaċja ta’ 25 mikrogramma setgħet tiġi inferita fit-tfal ta’ sentejn sa 5 snin u trabi/trabi li telqu jimxu ta’ età minn 6 xhur sa 23 xahar (Tabelli 6 u 7).

**Tabella 6. Sommarju tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-medja ġeometrika u r-rata tar-rispons tas-seru – tqabbil tal-individwi ta’ età minn 6 xhur sa 23 xahar mal-parteciċpanti ta’ età minn 18-il sena sa 25 sena – sett ta’ immunogeniċità skont il-protokoll**

		6 xhur sa 23 xahar n=230	18-il sena sa 25 sena n=291	6 xhur sa 23 xahar/ 18 sa 25 sena	
Assaġġ	Punt fiż-żmien	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	Proporzjon tal-GMC (95% CI) <sup>a</sup>	Issodisfaw l-għan tan-nuqqas ta’ inferjorità (Iva/Le) <sup>b</sup>
Assaġġ tan-newtralizzazzjoni tas-SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	28 ġurnata wara Doża 2	1 780.7 (1 606.4, 1 973.8)	1 390.8 (1 269.1, 1 524.2)	1.3 (1.1, 1.5)	Iva
		<b>Rispons tas-Seru % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Rispons tas-Seru % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Differenza fir-rata tar-rispons tas-seru % (95% CI)<sup>e</sup></b>	
		100 (98.4, 100)	99.3 (97.5, 99.9)	0.7 (-1.0, 2.5)	

GMC = Konċentrazzjoni tal-medja ġeometrika

n = in-numru ta’ parteciċpanti b’*data* mhux nieqsa fil-linja bażi f’Ġurnata 57

\* Il-valuri tal-antikorpi rrapportati bhala taht il-limitu l-baxx tal-kwantifikazzjoni (LLOQ, lower limit of quantification) huma sostitwiti minn 0.5 x LLOQ. Il-valuri ikbar mil-limitu massimu tal-kwantifikazzjoni (ULOQ, upper limit of quantification) huma sostitwiti mill-ULOQ jekk il-valuri attwali

mhumie x disponibbli.

<sup>a</sup> Il-livelli tal-antikorpi log-transformed huma analizzati bl-użu tal-mudell tal-kovarjanza (ANCOVA) mal-varjabbli tal-grupp (parteċipanti ta' età minn 6 xhur sa 5 snin u adulti żgħar) bhala effett fiss. Il-medji tal-LS li rriżultaw, id-differenza tal-medji tal-LS, u l-95% CI huma ttrasformati lura għall-iskala oriġinali għall-preżentazzjoni.

<sup>b</sup> In-nuqqas ta' inferjorità huwa ddikjarat jekk il-limitu inferjuri tal-95% CI taż-żewġ naħat għall-proporzjon tal-GMC huwa ikbar minn 0.67, bi stima ta' punt ta' >0.8 u l-limitu inferjuri tal-95% CI taż-żewġ naħat għad-differenza fir-rata tar-rispons tas-seru huwa ikbar minn -10%, b'punt ta' stima ta' >-5%.

<sup>c</sup> Il-konċentrazzjonijiet tal-medja ġeometrika (GMC) tal-antikorpi finali fl-AU/mL ġew iddeterminati bl-użu tal-assaġġ tal-mikronewtralizzazzjoni tas-SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Ir-rispons tas-seru minhabba l-vaċċinazzjoni speċifika għall-konċentrazzjoni tal-antikorpi newtralizzanti tal-RVP tas-SARS-CoV-2 fil-livell tal-individwu huwa definit fil-protokoll bhala bidla minn inqas minn LLOQ għal daqs jew oghla minn 4 x LLOQ, jew mill-inqas žieda ta' erba' darbiet jekk il-valur tal-linja bażi huwa daqs jew oghla mil-LLOQ. Ir-rispons tas-seru tal-95% CI jiġi kkalkulat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Id-differenza fir-rata tar-rispons tas-seru ta' 95% CI hija kkalkulata fuq il-limiti ta' kunfidenza Miettinen-Nurminen (punteġġ).

**Tabella 7. Sommarju tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-medja ġeometrika u r-rata tar-rispons tas-seru – tqabbil tal-individwi ta' età minn sentejn sa 5 snin mal-parteċipanti ta' 18-il sena sa 25 sena – sett ta' immunoġeniċità skont il-protokoll**

		Sentejn sa 5 snin n=264	18-il sena sa 25 sena n=291	Sentejn sa 5 snin / 18-il sena sa 25 sena	
Assaġġ	Punt fiż-żmien	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	Proporzjon tal-GMC (95% CI) <sup>a</sup>	Issodisfaw l-għan tan-nuqqas ta' inferjorità (Iva/Le) <sup>b</sup>
Assaġġ tan-newtralizzazzjoni tas-SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	28 ġum ata wara Doża 2	1 410.0 (1 273.8, 1 560.8)	1 390.8 (1 262.5, 1 532.1)	1.0 (0.9, 1.2)	Iva
		<b>Rispons tas-Seru % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Rispons tas-Seru % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Differenza fir-rata tar-rispons tas-seru % (95% CI)<sup>e</sup></b>	
		98.9 (96.7, 99.8)	99.3 (97.5, 99.9)	-0.4 (-2.7, 1.5)	

GMC = Konċentrazzjoni tal-medja ġeometrika

n = in-numru ta' parteċipanti b' *data* mhux nieqsa fil-linja bażi f' Ġurnata 57

\* Il-valuri tal-antikorpi rrapportati bhala taħt il-limitu l-baxx tal-kwantifikazzjoni (LLOQ) huma sostitwiti minn 0.5 x LLOQ. Il-valuri ikbar mil-limitu massimu tal-kwantifikazzjoni (ULOQ) huma sostitwiti mill-ULOQ jekk il-valuri attwali mhumie x disponibbli.

<sup>a</sup> Il-livelli tal-antikorpi log-transformed huma analizzati bl-użu tal-mudell tal-kovarjanza (ANCOVA) mal-varjabbli tal-grupp (parteċipanti ta' età minn 6 xhur sa 5 snin u adulti żgħar) bhala effett fiss. Il-medji tal-LS li rriżultaw, id-differenza tal-medji tal-LS, u l-95% CI huma ttrasformati lura għall-iskala oriġinali għall-preżentazzjoni.

<sup>b</sup> In-nuqqas ta' inferjorità huwa ddikjarat jekk il-limitu inferjuri tal-95% CI taż-żewġ naħat għall-proporzjon tal-GMC huwa ikbar minn 0.67, bi stima ta' punt ta' >0.8 u l-limitu inferjuri tal-95% CI taż-żewġ naħat għad-differenza fir-rata tar-rispons tas-seru huwa ikbar minn -10%, b'punt ta' stima ta' >-5%.

<sup>c</sup> Il-konċentrazzjonijiet tal-medja ġeometrika (GMC) tal-antikorpi finali fl-AU/mL ġew iddeterminati bl-użu tal-assaġġ tal-mikronewtralizzazzjoni tas-SARS-CoV-2.

<sup>d</sup> Ir-rispons tas-seru minhabba l-vaċċinazzjoni speċifika għall-konċentrazzjoni tal-antikorpi newtralizzanti tal-RVP tas-SARS-CoV-2 fil-livell tal-individwu huwa definit fil-protokoll bħala bidla minn inqas minn LLOQ għal daqs jew oġġla minn 4 x LLOQ, jew mill-inqas żieda ta' erba' darbiet jekk il-valur tal-linja bażi huwa daqs jew oġġla mil-LLOQ. Ir-rispons tas-seru ta' 95% CI jiġi kkalkulat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> Id-differenza fir-rata tar-rispons tas-seru ta' 95% CI hija kkalkulata fuq il-limiti ta' kunfidenza Miettinen-Nurminen (punteġġ).

### *Immunogeniċità f'persuni li rċevew trapjant ta' organu solidu*

Is-sigurtà, ir-reattoġeniċità, u l-immunogeniċità ta' Spikevax (original) kienu evalwati fi studju *open-label* maqsum f'żewġ partijiet ta' Fażi 3b f'persuni adulti li rċevew trapjant ta' organu solidu (SOT), inklużi trapjanti tal-kliewi u tal-fwied (mRNA-1273-P304). Inġhatat doża ta' 100 mikrogramma (0.5 mL), li kienet id-doża awtorizzata fiż-żmien meta sar l-istudju.

F'Parti A, 128 persuna li rċevew SOT irċevew it-tielet doża ta' Spikevax (original). F'Parti B, 159 persuna li rċevew SOT irċevew doża booster mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

L-immunogeniċità fl-istudju giet ivvalutata permezz ta' kejl tal-antikorpi newtralizzanti kontra l-pseudovirus li jesprimi r-razza antenata SARS-CoV-2 (D614G) f'xahar wara Doża 2, Doża 3, id-doża booster u sa 12-il xahar mill-aħħar doża f'Parti A, u sa 6 xhur mid-doża booster f'Parti B.

Tliet dozi ta' Spikevax (original) ikkawżaw titri tal-antikorpi newtralizzanti msaħħa meta mqabbla ma' qabel doża 1 u wara doża 2. Proporzjon oġġla ta' parteċipanti li rċevew SOT li kienu rċevew tliet dozi kisbu rispons tas-seru meta mqabbla ma' parteċipanti li kienu rċevew żewġ dozi. Il-livelli tal-antikorpi newtralizzanti osservati f'parteċipanti li rċevew SOT tal-fwied li kienu rċevew tliet dozi kienu komparabbli mar-risponsi ta' wara doża 2 osservati fil-parteċipanti adulti immunokompetenti, negattivi għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi. Ir-risponsi tal-antikorpi newtralizzanti baqgħu numerikament aktar baxxi wara doża 3 f'parteċipanti li rċevew SOT tal-kliewi meta mqabbla ma' parteċipanti li rċevew SOT tal-fwied. Il-livelli newtralizzanti osservati xahar wara Doża 3 ippersistew għal sitt xhur b'livelli tal-antikorpi li nżammu 26 darba oġġla u rata ta' rispons tas-seru ta' 67% meta mqabbla mal-linja bażi.

Ir-raba' doża (booster) ta' Spikevax (original) saħħet ir-rispons tal-antikorpi newtralizzanti f'parteċipanti li rċevew SOT meta mqabbla ma' wara doża 3, irrispettivament mill-vaċċini preċedenti riċevuti [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 jew kwalunkwe kombinazzjoni li fiha l-mRNA]; madankollu, parteċipanti li rċevew SOT tal-kliewi kellhom risponsi tal-antikorpi newtralizzanti numerikament aktar baxxi meta mqabbla ma' parteċipanti li rċevew SOT tal-fwied.

### Anzjani

Spikevax (original) gie vvalutat f'individwi ta' età minn 6 xhur u aktar, inklużi 3 768 individwu b' età minn 65 sena u akbar. L-effikaċja ta' Spikevax (original) kienet konsistenti bejn anzjani ( $\geq 65$  sena) u individwi adulti iżgħar fl-età (18 sa 64 sena).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Spikevax (original) f'wahda jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni tal-marda tal-COVID-19 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Mhux applikabbli.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dozi ripetuti u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

#### Tossicità ġenerali

Saru studji tat-tossicità ġenerali fil-firien (sa 4 dozi li ngħataw ġol-muskolu li jaqbzu d-doża tal-bniedem darba kull ġimgħatejn). Ġew osservati edema jew eritema temporanji u riversibbli fis-sit tal-injezzjoni u bidliet riversibbli fit-testijiet tal-laboratorju (inkluż židiet fl-eożinofili, fil-hin tat-tromboplastina parzjali attivata u fil-fibrinogen). Ir-riżultati jissuġġerixxu li l-potenzjal tat-tossicità għall-bnedmin huwa baxx.

#### Effett tossiku fuq il-ġeni/karċinogeniċità

Saru studji *in vitro* u *in vivo* tal-effett tossiku fuq il-ġeni bil-komponenti lipidi ġodda tal-vaċċin SM-102. Ir-riżultati jissuġġerixxu li l-potenzjal tal-effett tossiku fuq il-ġeni għall-bnedmin huwa baxx. Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità.

#### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju dwar it-tossicità tal-iżvilupp, ingħataw 0.2 mL ta' formulazzjoni tal-vaċċin li fiha l-istess kwantità ta' mRNA (100 mikrogramma) u ingredjenti oħrajn inklużi f'doża tal-bniedem waħda ta' Spikevax (original) lil firien nisa ġol-muskoli f'erba' okkażjonijiet: 28 u 14-il ġurnata qabel l-akkoppjament u fil-ġranet ta' ġestazzjoni 1 u 13. Ir-risponsi tal-antikorpi għas-SARS-CoV-2 kienu preżenti fl-animali materni minn qabel it-tgħammir sa tmiem l-istudju f'Ġurnata 21 tat-treddiġh kif ukoll fil-feti u l-frieħ. Ebda effett avvers relatat mal-vaċċin fuq il-fertilità tan-nisa, it-tqala, l-iżvilupp fetali, l-embrijun jew il-wild jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid ma gie rrapportat fl-istudju. M'hemm ebda *data* disponibbli tat-trasferiment fil-plaċenta tal-vaċċin ta' Spikevax (original) jew l-eliminazzjoni tiegħu fil-ħalib tas-sider.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

SM-102 (heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino)octanoate)  
Kolesterol  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)  
1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000-DMG)  
Trometamol  
Trometamol hydrochloride  
Acetic acid  
Sodium acetate trihydrate  
Sucrose  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn jew jiġi dilwit.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett b'ħafna dozi mhux miftuħ [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni għall-injezzjoni]

9 xhur f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C.

Fi żmien il-perjodu ta' 9 xhur, wara t-tneħħija mill-friza, il-kunjett tal-vaċċin mhux miftuħ jista' jinħażen fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, protett mid-dawl, għal massimu ta' 30 ġurnata. F'dan il-perjodu, jistgħu jintużaw sa 12-il siegħa għat-trasport f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C (ara sezzjoni 6.4).

L-istabbiltà kimika u fiżika ntweriet ukoll għall-kunjetti tal-vaċċin mhux miftuħa meta jinħażnu għal 12-il xahar f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C **dment li meta jinħall u jinħażen f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C**, u protett mid-dawl, **il-kunjett mhux miftuħ jintuża fi żmien mhux aktar minn 14-il ġurnata** (minflok 30 ġurnata, meta jinħażen f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C għal 9 xhur), iżda ma jaqbiżx iż-żmien totali ta' hażna ta' 12-il xahar.

Ladarba jinħall, il-vaċċin m'għandux jerga' jiġi ffrizat.

Il-vaċċin mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperatura ta' 8 °C sa 25 °C għal massimu ta' 24 siegħa wara li jitneħħa mil-frigġ.

Kunjetti b'hażna doži mtaqqba (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni għall-injezzjoni)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 19-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 25 °C wara li gie mtaqqab il-kunjett (fi hdan il-perjodu tal-użu permess ta' 30 ġurnata jew 14-il ġurnata, rispettivament, f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C flimkien ma' 24 siegħa f'temperatura ta' 8 °C sa 25 °C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk il-vaċċin ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnu.

Kunjett b'doża waħda mhux miftuħ (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni)

9 xhur f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C.

Fi żmien il-perjodu ta' 9 xhur, wara t-tneħħija mill-friza, is-siringi mimlija għal-lest jistgħu jinħażnu fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, protetti mid-dawl, sa massimu ta' 30 ġurnata. Fi żmien dan il-perjodu, il-kunjetti b'doża waħda jistgħu jiġu ttrasportati sa massimu ta' 12-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C (ara s-sezzjoni 6.4).

L-istabbiltà kimika u fiżika giet murija wkoll għall-kunjetti b'doża waħda meta ġew maħżuna għal 12-il xahar f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C **dment li meta jinħall u jinħażen f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C**, protett mid-dawl, **il-kunjett b'doża waħda jintuża fi żmien mhux aktar minn 14-il ġurnata** (minflok 30 ġurnata, meta jinħażen f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C għal 9 xhur), iżda ma jaqbiżx iż-żmien totali ta' hażna ta' 12-il xahar.

Ladarba jinħall, il-vaċċin m'għandux jerga' jiġi ffrizat.

Il-kunjetti b'doża waħda jistgħu jinħażnu f'temperatura ta' 8 °C sa 25 °C għal massimu ta' 24 siegħa wara li jitneħħew mill-frigġ.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

9 xhur f'temperatura ta' -50 °C sa -15 °C.

Fi żmien il-perjodu ta' 9 xhur, wara t-tneħħija mill-friza, is-siringi mimlija għal-lest jistgħu jinħażnu fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, protetti mid-dawl, għal massimu ta' 30 ġurnata (ara s-sezzjoni 6.4).

L-istabbiltà kimika u fiżika giet murija wkoll għas-siringi mimlija għal-lest mhux miftuħa meta ġew maħżuna għal 12-il xahar f'temperatura ta'  $-50^{\circ}\text{C}$  sa  $-15^{\circ}\text{C}$  **dment li meta tinhall u tinhażen f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$** , protetta mid-dawl, **is-siringa mimlija għal-lest tintuża fi żmien mhux aktar minn 14-il ġurnata** (minflok 30 ġurnata, meta tinhażen f'temperatura ta'  $-50^{\circ}\text{C}$  sa  $-15^{\circ}\text{C}$  għal 9 xhur), iżda ma taqbiżx iż-żmien totali ta' hażna ta' 12-il xahar.

Ladarba jinhall, il-vaċċin m'għandux jerga' jiġi ffrizati.

Is-siringi mimlija għal-lest jistgħu jinhażnu f'temperatura ta'  $8^{\circ}\text{C}$  sa  $25^{\circ}\text{C}$  għal massimu ta' 24 siegħa wara li jitnehhew mill-frigġ.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni għall-injezzjoni (kunjetti b'haġna doži)

Aħżen fil-friza f'temperatura ta' bejn  $-50^{\circ}\text{C}$  u  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara li jinhall, ara s-sezzjoni 6.3.

Għall-kundizzjonijiet tal-hażna tal-kunnett b'haġna doži wara l-ewwel ftuħ, ara s-sezzjoni 6.3.

*Trasport tal-kunjetti b'haġna doži maħlula fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$*

Jekk it-trasport f'temperatura ta'  $-50^{\circ}\text{C}$  sa  $-15^{\circ}\text{C}$  ma jkunx fattibbli, id-*data* disponibbli tikkonferma t-trasport ta' kunnett wiehed jew aktar maħlul fi stat likwidu għal mhux aktar minn 12-il siegħa f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  (fi żmien 30 ġurnata jew 14-il ġurnata ta' żmien kemm idum tajjeb il-prodott, rispettivament, f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ). Ladarba jinhallu u jiġu ttrasportati fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ , il-kunjetti ma għandhomx jiġu ffrizati mill-ġdid u għandhom jinhażnu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  sakemm jintużaw.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni (kunjetti b'doża waħda)

Aħżen fil-friza f'temperatura bejn  $-50^{\circ}\text{C}$  u  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara li tinhall, ara s-sezzjoni 6.3.

*Trasport tal-kunjetti b'doża waħda fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$*

Jekk it-trasport f'temperatura ta'  $-50^{\circ}\text{C}$  sa  $-15^{\circ}\text{C}$  ma jkunx fattibbli, l-informazzjoni disponibbli tikkonferma t-trasport tal-kunjetti b'doża waħda jew aktar maħlula fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  (fi żmien 30 ġurnata jew 14-il ġurnata ta' żmien kemm idum tajjeb il-prodott, rispettivament, f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ). Ladarba jinhallu u jiġu ttrasportati fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ , il-kunjetti b'doża waħda ma għandhomx jiġu ffrizati mill-ġdid u għandhom jinhażnu f'temperatura ta' bejn  $2^{\circ}\text{C}$  u  $8^{\circ}\text{C}$  sakemm jintużaw.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Aħżen fil-friza f'temperatura bejn  $-50^{\circ}\text{C}$  u  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara li tinhall, ara s-sezzjoni 6.3.

*Trasport tas-siringa mimlija għal-lest fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$*

Jekk it-trasport f'temperatura ta'  $-50^{\circ}\text{C}$  sa  $-15^{\circ}\text{C}$  ma jkunx fattibbli, l-informazzjoni disponibbli tikkonferma t-trasport ta' siringa waħda mimlija għal-lest jew aktar maħlula fi stat likwidu f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  (fi żmien 30 ġurnata jew 14-il ġurnata ta' żmien kemm idum tajjeb il-prodott, rispettivament, f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ). Ladarba jinhallu u jiġu ttrasportati fi stat

likwidu f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, is-siringi mimlija għal-lest ma għandhomx jiġu ffrizati mill-  
gdid u għandhom jinħażnu f' temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C sakemm jintużaw.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih.**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni  
għall-injezzjoni (kunjetti b'ħafna doži)

Dispersjoni ta' 2.5 mL f'kunjett b'ħafna doži (ħġieg ta' tip 1 jew ħġieg ekwivalenti ta' tip 1 jew  
polimeru tal-olefin ċikliku b'kisja ta' protezzjoni ġewwinija) b'tapp (gomma tal-klorobutil) u tapp tal-  
plastik flip-off blu b'sigill (sigill tal-aluminju).

Daqs tal-pakkett: 10 kunjetti b'ħafna doži. Kull kunjett fih 2.5 mL.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-  
injezzjoni (kunjetti b'doża waħda)

Dispersjoni ta' 0.5 mL f'kunjett (ħġieg ta' tip 1 jew ħġieg ekwivalenti ta' tip 1) b'doża waħda b'tapp  
(gomma tal-klorobutil) u tapp flip-off blu tal-plastik b'sigill (sigill tal-aluminju).

Daqs tal-pakkett: 10 kunjetti b'doża waħda. Kull kunjett fih 0.5 mL.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-  
injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Dispersjoni ta' 0.5 mL f'siringa mimlija għal-lest (polimeru tal-olefin ċikliku) b'tapp tal-planger  
(gomma tal-bromobutil miksija) u tapp fit-tarf (gomma tal-bromobutil, mingħajr labra).

Is-siringa mimlija għal-lest hija ppakkjata f'5 folji trasparenti li fihom 2 siringi mimlija għal-lest f'kull  
folja.

Daqs tal-pakkett: 10 siringi mimlija għal-lest. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.5 mL.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Il-vaċċin għandu jiġi ppreparat u amministrat minn professjonist tal-kura tas-saħħa mħarreg billi juża  
tekniki asettici biex tiġi żgurata l-isterilità tad-dispersjoni.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramma/50 mikrogramma)/mL dispersjoni  
għall-injezzjoni (kunjetti b'ħafna doži)

Il-vaċċin ikun lest biex jintuża ladarba jinhall.

Thawwad u tiddilwixxix. Dawwar il-kunjett bil-mod b'mod ċirkolari wara li jinhall u qabel kull  
ġibda.

Ivverifika li l-kunjett għandu tapp tat-tip flip-off blu u isem il-prodott huwa Spikevax bivalent  
Original/Omicron BA.4-5. Jekk il-kunjett għandu tapp tat-tip flip-off blu u isem il-prodott huwa  
Spikevax 0.1 mg/mL jew Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, jekk jogħġbok irreferi għas-  
Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dik il-formulazzjoni.

Taqgab it-tapp preferibbilment f'sit differenti kull darba.

Kull kunjett fih ammont żejjed sabiex jiġi żgurat li jkunu jistgħu jingħataw 5 doži ta' 0.5 mL jew  
massimu ta' 10 doži ta' 0.25 mL, skont l-età tal-individwu.



Holl kull kunjett b'hafna dozi qabel ma tużah billi ssegwi l-istruzzjonijiet t'hawn taht (Tabella 8). Meta l-kunjett jinhall fil-frigġ, hallih joqghod fit-temperatura tal-kamra għal 15-il minuta qabel l-ammistrazzjoni.

**Tabella 8. Istruzzjonijiet għat-tahlil tal-kunjetti b'hafna dozi qabel l-użu**

Konfigurazzjoni	Istruzzjonijiet u tul ta' hin tat-tahlil			
	Temperatura tat-tahlil (fi frigġ)	Tul ta' hin tat-tahlil	Temperatura tat-tahlil (fit-temperatura tal-kamra)	Tul ta' hin tat-tahlil
Kunjett b'hafna dozi	2 °C – 8 °C	Sagħtejn u 30 minuta	15 °C – 25 °C	Siegħa waħda

**Struzzjonijiet Ladarba Jinhall**

**Kunjett Mhux Imtaqqab**

**30** għunata  
#linniet massimi  
fit-figg il-**30** minn 9' sħor ta' hoga fuq l-iskaffa  
2°C sa 8°C

**24** siegħa  
#linn imkessah sal-temperatura tal-kamra  
8°C sa 25°C

**JEW**

**14-il** għunata  
fit-figg il-**14** minn 12-il sħor ta' hoga fuq l-iskaffa  
2°C sa 8°C

**24** siegħa  
#linn imkessah sal-temperatura tal-kamra  
8°C sa 25°C

**Wara li tkun ingibdet l-ewwel doza**

#lin massimu

**19-il** siegħa  
fit-figg jew fit-temperatura tal-kamra

Il-kunjett għandu jnżamm fit-temperatura bejn 2°C u 25°C. Inregistra d-dati u l-hin tar-ripi fuq il-ikketta tal-kunjett.

Armi l-kunjett imtaqqab wara 19-il siegħa.

Iqbed kull doza tal-vaċċin mill-kunjett b'labra u siringa sterili ġodda għal kull injezzjoni biex tipprevjeni l-trasmissjoni ta' agenti infettivi minn persuna għal oħra. **Id-doza fis-siringa għandha tintuża immedjament.**

Ladarba l-kunjett ikun imtaqqab biex tingibdet l-ewwel doza, il-vaċċin għandu jintuża immedjament u jntrima wara 19-il siegħa.

Kull idal tal-vaċċin jew materjal ta' skart li jbqa' għandu jntrima skont ir-rekwiżiti lokali.

**QAZI terġa' tiffriża mill-ġdid vaċċin li jkun inhall**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni (kunjetti b'doza waħda)

Il-vaċċin ikun lest biex jintuża ladarba jinhall.

Thawwad u tiddilwixxix. Dawwar il-kunjett bil-mod b'mod ċirkolari wara li jinhall u qabel kull ġibda.

Ivverifika li l-kunjett għandu tapp tat-tip flip-off blu u isem il-prodott huwa Spikevax bivalent Original/Omicron BA 4-5. Jekk il-kunjett għandu tapp tat-tip flip-off blu u isem il-prodott huwa Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 jew Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, jekk joqghod bok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dik il-formulazzjoni.

Holl kull kunjett b'doza waħda qabel ma tużah billi ssegwi l-istruzzjonijiet t'hawn taht. Il-kunjetti b'doza waħda jew il-kartuna li fiha 10 kunjetti jistgħu jinhallu fil-frigġ jew fit-temperatura tal-kamra (Tabella 9).

**Tabella 9. Istruzzjonijiet ghat-tahlil tal-kunjetti b' doża wahda u l-kartun qabel l-użu**

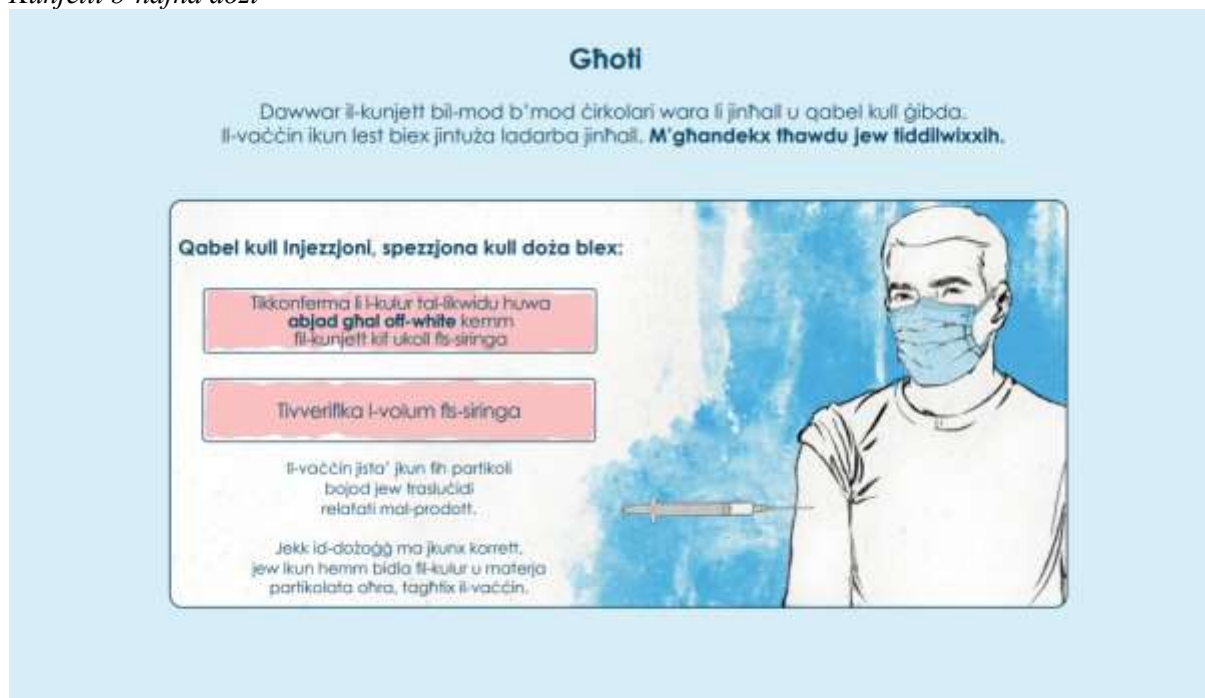
Konfigurazzjoni	Istruzzjonijiet u tul ta' hin tat-tahlil			
	Temperatura tat-tahlil (fi frigg)	Tul ta' hin tat-tahlil	Temperatura tat-tahlil (fit-temperatura tal-kamra)	Tul ta' hin tat-tahlil
Kunjett b' doża wahda	2 °C – 8 °C	45 minuta	15 °C – 25 °C	15-il minuta
Kartuna	2 °C – 8 °C	Siegħa u 45 minuta	15 °C – 25 °C	45 minuta

Jekk il-kunjetti jinħallu f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, għandhom jithallew fit-temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C) għal madwar 15-il minuta qabel l-amministrazzjoni

#### Amministrazzjoni

Il-vaċċin għandu jiġi amministrat ġewwa l-muskolu. Is-sit ippreferut huwa l-muskolu deltojde tal-parti ta' fuq tad-driegħ. Tamministrax il-vaċċin fil-vina, taħt il-ġilda jew ġewwa l-ġilda.

#### *Kunjetti b' hafna dozi*



#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramma/25 mikrogramma dispersjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Thawwad u tiddilwixxix l-kontenut tas-siringa mimlija għal-lest.

Kull siringa mimlija għal-lest tista' tintuża darba biss. Il-vaċċin ikun lest biex jintuża ladarba jinħall.

Tista' tiġi amministrata doża wahda (1) ta' 0.5 mL minn kull siringa mimlija għal-lest.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 huwa fornut f' siringa mimlija għal-lest, b' doża wahda (mingħajr labra) li fiha 0.5 mL (25 mikrogramma ta' elasomoran u 25 mikrogramma ta' davesomoran) ta' mRNA u trid tinħall qabel l-amministrazzjoni.

Holl kull siringa mimlija għal-lest qabel l-użu billi ssegwi l-istruzzjonijiet t'hawn taht. Is-siringi jistgħu jinhallu fil-pakketti bil-folji (kull folja fiha 2 siringi mimlija għal-lest) jew fil-kartuna stess, fil-frigġ jew fit-temperatura tal-kamra (Tabella 10).

**Tabella 10. Istruzzjonijiet tat-tahlil għas-siringi mimlija għal-lest u l-kartun ta' Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 qabel l-użu**

Konfigurazzjoni	Istruzzjonijiet u tul ta' hin tat-tahlil			
	Temperatura tat-tahlil (fi frigġ) (°C)	Tul ta' hin tat-tahlil (minuti)	Temperatura tat-tahlil (fit-temperatura tal-kamra) (°C)	Tul ta' hin tat-tahlil (minuti)
Siringa mimlija għal-lest f'pakkett tal-folji	2 °C– 8 °C	55	15 °C– 25 °C	45
Kartuna	2 °C– 8 °C	155	15 °C– 25 °C	140

Ivverifika li isem il-prodott tas-siringa mimlija għal-lest huwa Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Jekk isem il-prodott huwa Spikevax 50 mikrogramma jew Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dik il-formulazzjoni.

*Istruzzjonijiet tal-immanigġjar għas-siringi mimlija għal-lest Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5*

- Ħalli kull siringa mimlija għal-lest toqgħod fit-temperatura tal-kamra (15 °C sa 25 °C) għal 15-il minuta qabel l-amministrazzjoni.
- Thawwadx.
- Is-siringa mimlija għal-lest għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-materja partikolata u skulurazzjoni qabel l-amministrazzjoni.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 huwa dispersjoni bajda għal off-white. Jista' jkun fih partikoli relatati mal-prodott bojad jew translucidi. Tamministrax jekk il-vaċċin huwa skulurit jew fih materja partikolata oħra.
- Il-labar mhumiex inklużi fil-kaxxi tal-kartun tas-siringi mimlija għal-lest.
- Uża labra sterili tad-daqs ix-xieraq għall-injezzjoni fil-muskolu (labra ta' 21-gauge jew irraq).
- Bit-tapp tat-tarf wieqaf, aqla' t-tapp tat-tarf billi ddawwar f' direzzjoni kontra l-arloġġ sakemm it-tapp tat-tarf ma jibqax issikkat. Aqla' t-tapp tat-tarf bil-mod u b'moviment fiss. Evita li tiġbed it-tapp tat-tarf waqt li ddawwru.
- Qabbad il-labra billi tghawweg f' direzzjoni favur l-arloġġ sakemm il-labra tidhol sew fuq is-siringa.
- Aqla' t-tapp tal-labra meta tkun lesta biex tiġi amministrata.
- Amministra d-doża sħiħa fil-muskolu.

Rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1507/006

EU/1/20/1507/009

EU/1/20/1507/010

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 ta' Jannar 2021

Data tal-aħħar tiġdid: 03 ta' Ottubru 2022

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

06/2024

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medikini <https://www.ema.europa.eu>.