

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām
 Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām
 Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšļircē
 COVID-19 mRNS vakcīna (nukleozīdu modificēta)
 COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1. tabula. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs pēc stipruma un iepakojuma veida

Stiprums	Iepakojums	Deva(s)	Sastāvs
Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām	Daudzdevu flakons (sarkans noņemams vāciņš)	Ne vairāk kā 10 devas, katra pa 0,5 ml	Viena deva (0,5 ml) satur 100 mikrogramus elazomerāna (<i>elasomeran</i>), COVID-19 mRNS vakcīnu (iestrādātu lipīdu nanodaļiņās).
		Ne vairāk kā 20 devas, katra pa 0,25 ml	Viena deva (0,25 ml) satur 50 mikrogramus elazomerāna (<i>elasomeran</i>), COVID-19 mRNS vakcīnu (iestrādātu lipīdu nanodaļiņās).
Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām	Daudzdevu flakons (zils noņemams vāciņš)	5 devas, katra pa 0,5 ml	Viena deva (0,5 ml) satur 50 mikrogramus elazomerāna (<i>elasomeran</i>), COVID-19 mRNS vakcīnu (iestrādātu lipīdu nanodaļiņās).
	Daudzdevu flakons (zils noņemams vāciņš)	Ne vairāk kā 10 devas, katra pa 0,25 ml	Viena deva (0,25 ml) satur 25 mikrogramus elazomerāna (<i>elasomeran</i>), COVID-19 mRNS vakcīnu (iestrādātu lipīdu nanodaļiņās).

Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšļircē	Pilnšļirce	1 deva pa 0,5 ml Tikai vienreizējai lietošanai. Neizmantojiet pilnšļirci, lai ievadītu daļēju 0,25 ml tilpumu.	Viena deva (0,5 ml) satur 50 mikrogramus elazomerāna (<i>elasomeran</i>), COVID-19 mRNS vakcīnu (iestrādātu lipīdu nanodaļiņās).
--	------------	--	--

Elazomerāns ir vienpavediena, 5' kepēta (*5'-capped*) matricas RNS (mRNS), kas iegūta, izmantojot bezšūnu *in vitro* transkripciju no atbilstoša DNS parauga, kas kodē SARS-CoV-2 vīrusa virsmas "pīķa" (S) proteīnu (oriģinālā vakcīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija injekcijām.

Balta līdz gandrīz balta dispersija (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Spikevax ir paredzēta aktīvai imunizācijai, lai novērstu COVID-19, ko izraisa SARS-CoV-2, personām no 6 mēnešu vecuma.

Šī vakcīna jālieto saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Skatīt 2. tabulu par devām atkarībā no Spikevax stipruma un vakcinācijas veida.

2. tabula. Spikevax devas primārajai vakcinācijas sērijai, trešā deva personām ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem un balstvakcinācijas devas

Stiprums	Vakcinācijas veids	Vecums	Deva	Ieteikumi
Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām	Primārās vakcinācijas sērijas	Personas vecumā no 12 gadiem	2 (divas) devas (katra deva pa 0,5 ml, kas satur 100 mikrogramus mRNS)	Otro devu ieteicams ievadīt 28 dienas pēc pirmās devas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).
		Bērni vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem	2 (divas) devas (katra deva pa 0,25 ml, kas satur 50 mikrogramus mRNS, kas ir puse no primārās devas personām no 12 gadu vecuma).	

Stiprums	Vakcinācijas veids	Vecums	Deva	Ieteikumi
	Trešā deva personām ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem	Personas vecumā no 12 gadiem	1 (viena) deva pa 0,5 ml, kas satur 100 mikrogramus mRNS	Trešo devu var ievadīt ne agrāk kā 28 dienas pēc otrās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
		Bērni vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem	1 (viena) deva pa 0,25 ml, kas satur 50 mikrogramus mRNS	
	Balstvakcinācijas deva	Personas vecumā no 12 gadiem	1 (viena) deva pa 0,25 ml, kas satur 50 mikrogramus mRNS	Spikevax var izmantot balstvakcinācijai personām vecumā no 12 gadiem, kuras ir saņēmušas primārās vakcinācijas sēriju ar Spikevax vai primārās vakcinācijas sēriju, kas sastāv no citas mRNS vakcīnas vai adenovīrusa vektora vakcīnas, vismaz 3 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas pabeigšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām un Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšlircē*	Primārās vakcinācijas sērijas†	Bērni vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem	2 (divas) devas (katra deva pa 0,5 ml, kas satur 50 mikrogramus mRNS)	Otro devu ieteicams ievadīt 28 dienas pēc pirmās devas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).
		Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem	2 (divas) devas (katra deva pa 0,25 ml, kas satur 25 mikrogramus mRNS, kas ir puse no primārās devas bērniem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem) *.	
	Trešā deva personām ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem‡	Bērni vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem	1 (viena) deva pa 0,5 ml, kas satur 50 mikrogramus mRNS	Trešo devu var ievadīt ne agrāk kā 28 dienas pēc otrās devas (skatīt

Stiprums	Vakcinācijas veids	Vecums	Deva	Ieteikumi
				4.4. un 5.1. apakšpunktu).
		Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem	1 (viena) deva pa 0,25 ml, kas satur 25 mikrogramus mRNS*	
	Balstvakcinācijas deva	Personas vecumā no 12 gadiem	1 (viena) deva pa 0,5 ml, kas satur 50 mikrogramus mRNS	Spikevax var izmantot balstvakcinācijai personām vecumā no 12 gadiem, kuras ir saņēmušas primārās vakcinācijas sēriju ar Spikevax vai primārās vakcinācijas sēriju, kas sastāv no citas mRNS vakcīnas vai adenovīrusa vektora vakcīnas, vismaz 3 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas pabeigšanas. (skatīt 5.1. apakšpunktu).
		Bērni vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem	1 (viena) deva (katra deva pa 0,25 ml, kas satur 25 mikrogramus mRNS)*	

*Neizmantojiet pilnšļirci, lai ievadītu daļēju 0,25 ml tilpumu.

†Personām vecumā no 12 gadiem primārās vakcinācijas sērijām jālieto 0,2 mg/ml stipruma flakoni.

‡Personām ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem vecumā no 12 gadiem trešajai devai jālieto 0,2 mg/ml stipruma flakoni.

Pediātriskā populācija

Spikevax drošums un efektivitāte, bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem ≥ 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāri. Ieteicamā vakcinācijas vieta ir augšdelma deltveida muskulis vai zīdaiņiem un maziem bērniem augšstilba anterolaterālā daļa.

Šo vakcīnu nedrīkst ievadīt intravaskulāri, subkutāni vai intradermāli.

Vakcīnu nedrīkst sajaukt vienā šļircē ar jebkādam citām vakcīnām vai zālēm.

Piesardzības pasākumus pirms vakcīnas ievadīšanas skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ieteikumus par vakcīnas atkausēšanu, rīkošanos ar to un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība un anafilaktiskas reakcijas

Personām, kuras saņēmušas Spikevax, ir ziņots par anafilakses gadījumiem. Vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai anafilaktiskas reakcijas gadījumā pēc vakcīnas ievadīšanas.

Pēc vakcinācijas ir ieteikts veikt rūpīgu novērošanu vismaz 15 minūtes. Turpmākās vakcīnas devas nedrīkst ievadīt tiem, kuriem pēc pirmās Spikevax devas ir bijusi anafilaktiska reakcija.

Miokardīts un perikardīts

Pēc vakcinācijas ar Spikevax pastāv palielināts miokardīta un perikardīta risks.

Šie stāvokļi var attīstīties dažu dienu laikā pēc vakcinācijas un pārsvarā ir radušies 14 dienu laikā. Salīdzinot ar pirmo devu, tie ir novēroti biežāk pēc otrās devas un biežāk jaunākiem vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka otrās un trešās devas riska profils ir līdzīgs.

Pieejamie dati liecina, ka miokardīta un perikardīta gaita pēc vakcinācijas kopumā neatšķiras no miokardīta un perikardīta gaitas.

Veselības aprūpes speciālistiem jāņem vērā miokardīta un perikardīta pazīmes un simptomi.

Vakcinētajām personām jānorāda, ka, ja tām rodas simptomi, kas liecina par miokardītu vai perikardītu, piemēram (akūtas un ilgstošas) sāpes krūškurvī, elpas trūkums vai sirdsklauves pēc vakcinācijas, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības.

Veselības aprūpes speciālistiem jāizmanto vadlīnijas un/vai jākonsultējas ar speciālistiem, lai diagnosticētu un ārstētu šo slimību.

Ar trauksmi saistītas reakcijas

Saistībā ar vakcināciju ir iespējamās ar trauksmi saistītas reakcijas, tajā skaitā vazovagāla reakcija (sinkope), hiperventilācija vai ar stresu saistītas reakcijas, kā psihogēna atbildes reakcija uz injekciju ar adatu. Ir svarīgi veikt piesardzības pasākumus, lai izvairītos no ģībšanas izraisītiem ievainojumiem.

Vienlaicīga slimība

Vakcinācija ir jāatliek, ja ir smaga akūta febrila slimība vai akūta infekcija. Nelielas infekcijas un/vai neliels drudzis nav iemesls vakcinācijas atlikšanai.

Trombocitopēnija un koagulācijas traucējumi

Tāpat kā ar citām intramuskulārām injekcijām, vakcīna jālieto ar piesardzību personām, kuras saņem antikoagulantu terapiju, vai personām ar trombocitopēniju vai ar jebkādiem koagulācijas traucējumiem

(piemēram, hemofiliju), jo šīm personām pēc intramuskulāras ievadīšanas iespējama asiņošana vai zilumu rašanās.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma paasinājumi

Pirmajās dienās pēc vakcinācijas ar Spikevax ir ziņots par dažiem kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma (KPCS) paasinājumiem. Veselības aprūpes speciālistiem jābūt informētiem par KPCS pazīmēm un simptomiem, lai varētu ātri atpazīt un ārstēt šo slimību. Personām ar KPCS anamnēzē vakcinācijas plānošana jāveic sadarbībā ar attiecīgiem medicīnas ekspertiem.

Personas ar imūnās sistēmas traucējumiem

Vakcīnas efektivitāte un drošums nav izvērtēts personām ar imūnās sistēmas traucējumiem, tajā skaitā personām, kuras saņem imūnsupresīvu terapiju.

Personām ar imūnās sistēmas traucējumiem Spikevax efektivitāte var būt mazāka.

Ieteikums apsvērt trešās Spikevax devas lietošanu personām ar smagiem imūnās sistēmas traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu) ir pamatots ar ierobežotiem seroloģiskajiem datiem par pacientiem, kuriem bija imūnās sistēmas traucējumi pēc norobežotu orgānu transplantācijas.

Aizsardzības ilgums

Vakcīnas nodrošinātais aizsardzības ilgums nav zināms, jo to vēl nosaka pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos.

Vakcīnas efektivitātes ierobežojumi

Vakcinētās personas var nebūt pilnībā aizsargātas līdz 14 dienām pēc otrās devas ievadīšanas. Tāpat kā jebkuras citas vakcīnas gadījumā, vakcinācija ar Spikevax var nenodrošināt aizsardzību visiem vakcīnas saņēmējiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Vakcīna satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīgi ar Spikevax var ievadīt lielas devas četrvērtīgo gripas vakcīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Liels novērojumu datu apjoms par sievietēm grūtniecības laikā, kuras tika vakcinētas ar Spikevax otrajā un trešajā trimestrī, neuzrādīja nevēlamu grūtniecības iznākumu pieaugumu. Lai gan dati par grūtniecības iznākumu pēc vakcinācijas pirmajā trimestrī pašlaik ir ierobežoti, nav novērots paaugstināts spontānu abortu risks. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu iedarbību uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Spikevax var lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav paredzama ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš tiek barots ar krūti, jo Spikevax sistēmiskā iedarbība sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, ir nenozīmīga. Novērojumu dati par sievietēm, kuras baroja bērnu ar krūti pēc vakcinācijas, neuzrāda nevēlamu blakusparādību risku

jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti. Spikevax var lietot laikā, kad sieviete baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Spikevax neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā minētajām blakusparādībām var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušie

Spikevax drošums tika novērtēts notiekošā 3. fāzes randomizētā, placebo kontrolētā, novērotāju maskētā klīniskajā pētījumā, kas tika veikts Amerikas Savienotajās Valstīs un kurā piedalījās 30 351 persona vecumā no 18 gadiem, kura saņēma vismaz vienu Spikevax devu (n=15 185) vai placebo (n=15 166) (NCT04470427). Vakcinācijas laikā pētāmo personu vidējais vecums bija 52 gadi (diapazons 18–95); 22 831 (75,2%) dalībnieku bija vecumā no 18 līdz 64 gadiem un 7520 (24,8%) dalībnieku bija 65 gadus veci un vecāki.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (92%), nogurums (70%), galvassāpes (64,7%), mialģija (61,5%), artralģija (46,4%), drebuļi (45,4%), slikta dūša/vemšana (23%), pietūkums/sāpīgums padusēs (19,8%), drudzis (15,5%), pietūkums injekcijas vietā (14,7%) un apsārtums (10%). Nevēlamās reakcijas parasti bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda dažu dienu laikā pēc vakcinācijas. Nedaudz mazāks reaktogenitātes notikumu biežums bija saistīts ar lielāku vecumu.

Kopumā dažu nevēlamo blakusparādību sastopamība jaunākās vecuma grupās bija lielāka: pietūkums/sāpīgums padusēs, nogurums, galvassāpes, mialģija, artralģija, drebuļi, slikta dūša/vemšanas un drudzis bija biežāk novēroti pieaugušajiem vecumā no 18 līdz < 65 gadiem, salīdzinot ar tiem, kas bija 65 gadus veci un vecāki. Lokālās un sistēmiskās nevēlamās blakusparādības biežāk novēroja pēc otrās devas, nekā pēc pirmās devas.

Pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem

Dati par Spikevax drošumu pusaudžiem tika iegūti notiekošajā 2./3. fāzes randomizētā, placebo kontrolētā, novērotājam maskētā vairāku daļu klīniskajā pētījumā, kas tiek veikts Amerikas Savienotajās Valstīs. Pirmajā pētījuma daļā piedalījās 3726 dalībnieki vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuri saņēma vismaz vienu Spikevax devu (n=2486) vai placebo (n=1240) (NCT04649151). Dalībnieku demogrāfiskais raksturojums Spikevax un placebo grupā bija līdzīgs.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem bija sāpes injekcijas vietā (97%), galvassāpes (78%), nogurums (75%), mialģija (54%), drebuļi (49%), pietūkums/sāpīgums padusēs (35%), artralģija (35%), slikta dūša/vemšana (29%), pietūkums injekcijas vietā (28%), apsārtums injekcijas vietā (26%) un drudzis (14%).

Pētījuma nākamā daļa bija atklāts 2./3. fāzes pētījums, kurā 1346 dalībnieki vecumā no 12 līdz 17 gadiem saņēma Spikevax balstvakcinācijas devu vismaz 5 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas otrās devas. Pētījuma atklātajā daļā papildu nevēlamās blakusparādības nekonstatēja.

Bērni vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem

Dati par Spikevax drošumu bērniem tika iegūti notiekošajā 2./3. fāzes divu daļu randomizētā, novērotājam maskētā klīniskajā pētījumā, kas tiek veikts Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā (NCT04796896). 1. daļa bija pētījuma atklātā fāze, kurā novērtēja drošumu, devas izvēli un imūngenitāti, un tajā piedalījās 380 dalībnieki vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem, kuri saņēma vismaz vienu Spikevax devu (0,25 ml). 2. daļa bija placebo kontrolētā fāze, kurā novērtēja drošumu, un tajā bija iekļauti 4016 dalībnieki vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem, kuri saņēma vismaz vienu Spikevax devu (0,25 ml) (n=3012) vai placebo (n=1004). Neviens 1. daļas dalībnieks nepiedalījās 2. daļā. Dalībnieku demogrāfiskais raksturojums Spikevax un placebo grupā bija līdzīgs.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības dalībniekiem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem pēc primārās vakcinācijas sērijas ievadīšanas (2. daļā) bija sāpes injekcijas vietā (98,4%), nogurums (73,1%), galvassāpes (62,1%), mialģija (35,3%), drebuļi (34,6%), slikta dūša/vemšana (29,3%), pietūkums/sāpīgums padusēs (27,0%), drudzis (25,7%), eritēma injekcijas vietā (24,0%), pietūkums injekcijas vietā (22,3%) un artralģija (21,3%).

Pētījuma protokolu grozīja, iekļaujot atklātu balstvakcinācijas devas fāzi, kurā piedalījās 1294 dalībnieki vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem, lai saņemtu Spikevax balstvakcinācijas devu vismaz 6 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas otrās devas. Pētījuma atklātajā daļā papildu nevēlamās blakusparādības nekonstatēja.

Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem

Dati par Spikevax drošumu, panesamību, reaktogenitāti un efektivitāti tika iegūti notiekošajā 2./3. fāzes randomizētā, placebo kontrolētā, novērotājam maskētā klīniskajā pētījumā, kas tiek veikts Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā. Šajā pētījumā piedalījās 10 390 dalībnieki vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem, kuri saņēma vismaz vienu Spikevax devu (n=7798) vai placebo (n=2592).

Pētījumā iekļāva bērnus 3 vecuma grupās: 6 gadu līdz 11 gadu vecumā; 2 gadu līdz 5 gadu vecumā; un 6 mēnešu līdz 23 mēnešu vecumā. Šajā pediatrikās populācijas pētījumā piedalījās 6388 dalībnieki vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, kuri saņēma vismaz vienu Spikevax devu (n=4791) vai placebo (n=1597). Demogrāfiskais raksturojums dalībniekiem, kuri saņēma Spikevax, un tiem, kuri saņēma placebo, bija līdzīgs.

Šajā klīniskajā pētījumā nevēlamās blakusparādības dalībniekiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 23 mēnešiem pēc primārās vakcinācijas sērijas ievadīšanas bija aizkaitināmība/raudāšana (81,5%), sāpes injekcijas vietā (56,2%), miegainība (51,1%), ēstgribas zudums (45,7%), drudzis (21,8%), pietūkums injekcijas vietā (18,4%), eritēma injekcijas vietā (17,9%) un pietūkums/sāpīgums padusēs (12,2%).

Nevēlamās blakusparādības dalībniekiem vecumā no 24 līdz 36 mēnešiem pēc primārās vakcinācijas sērijas ievadīšanas bija sāpes injekcijas vietā (76,8%), aizkaitināmība/raudāšana (71,0%), miegainība (49,7%), ēstgribas zudums (42,4%), drudzis (26,1%), eritēma injekcijas vietā (17,9%), pietūkums injekcijas vietā (15,7%) un pietūkums/sāpīgums padusēs (11,5%).

Nevēlamās blakusparādības dalībniekiem vecumā no 37 mēnešiem līdz 5 gadiem pēc primārās vakcinācijas sērijas ievadīšanas bija sāpes injekcijas vietā (83,8%), nogurums (61,9%), galvassāpes (22,9%), mialģija (22,1%), drudzis (20,9%), drebuļi (16,8%), slikta dūša/vemšana (15,2%), pietūkums/sāpīgums padusēs (14,3%), artralģija (12,8%), eritēma injekcijas vietā (9,5%) un pietūkums injekcijas vietā (8,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk minētā drošuma profila pamatā ir dati, kas iegūti no vairākiem placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem:

- 30 351 pieaugušajiem vecumā \geq 18 gadiem;
- 3726 pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem;
- 4002 bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem,

- 6388 bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem un
- pēcreģistrācijas pieredzes.

Ziņotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši šādiem biežuma nosacījumiem:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);
 bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
 retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);
 reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$);
 ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
 nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā (3. tabula).

3. tabula. Nevēlamas blakusparādības Spikevax klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē bērniem un personām no 6 mēnešu vecuma

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā(-s) blakusparādība(-s)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Limfadenopātija*
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Anafilakse Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta estgriba†
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Aizkaitināmība/raudāšana‡
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes Miegainība‡
	Retāk	Reibonis
	Reti	Akūta perifēra sejas paralīze‡ Hipoestēzija Parestēzija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Miokardīts
		Perikardīts
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša/vemšana
	Bieži	Caureja
	Retāk	Sāpes vēderāš
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
	Retāk	Nātrene [¶]
	Nav zināmi	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Mialģija Artralģija

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Nav zināmi	Smaga menstruālā asiņošana#
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Sāpes injekcijas vietā Nogurums Drebuļi Drudzis Pietūkums injekcijas vietā Eritēma injekcijas vietā
	Bieži	Nātrene injekcijas vietā Izsitumi injekcijas vietā Vēlīna reakcija injekcijas vietā♠
	Retāk	Nieze injekcijas vietā
	Reti	Sejas pietūkums♥
	Nav zināmi	Izteikts vakcinētās ekstremitātes pietūkums

* Limfadenopātiju novēroja kā paduses limfadenopātiju injekcijas vietas pusē. Dažos gadījumos tika skarti citi limfmezgli (piemēram, kakla, supraklavikulārie).

† Novērots pediatriiskajā populācijā (vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem).

‡ Visā drošuma novērošanas periodā par akūtu perifēru sejas paralīzi (vai parēzi) ziņoja trīs Spikevax grupas dalībnieki un viens placebo grupas dalībnieks. Vakcīnas grupas dalībniekiem tā tika novērota 22 dienas, 28 dienas un 32 dienas pēc 2. devas.

§ Sāpes vēderā tika novērotas pediatriiskajā populācijā (vecumā no 6 līdz 11 gadiem): 0,2% Spikevax grupā un 0% placebo grupā.

¶ Nātrene ir novērota vai nu akūta (dažu dienu laikā pēc vakcinācijas), vai vēlīna (aptuveni divas nedēļas pēc vakcinācijas).

Lielākā daļa gadījumu pēc rakstura bija nenozīmīgi un īslaicīgi.

♠ Laika mediāna līdz reakcijas sākumam bija 9 dienas pēc pirmās injekcijas un 11 dienas pēc otrās injekcijas. Ilguma mediāna bija 4 dienas pēc pirmās injekcijas un 4 dienas pēc otrās injekcijas.

♥ Vakcīnas saņēmējiem, kuriem anamnēzē bija dermatoloģiskas procedūras ar pildvielu injekcijām, bija divi nopietni blakusparādību gadījumi ar sejas pietūkumu. Par pietūkuma sākšanos ziņots attiecīgi 1. dienā un 3. dienā pēc vakcinācijas.

Reaktogenitāte un drošuma profils 343 pētāmajām personām, kuras saņēma Spikevax, kuras sākotnēji bija seropozitīvas uz SARS-CoV-2, bija salīdzināma ar reaktogenitāti pētāmajām personām, kuras sākotnēji bija seronegatīvas uz SARS-CoV-2.

Pieaugušie (balstvakcinācijas deva)

Spikevax balstvakcinācijas devas drošums, reaktogenitāte un imūnogenitāte tiek novērtēta notiekošā 2. fāzes randomizētā, novērotājam maskētā, placebo kontrolētā devu apstiprināšanas pētījumā dalībniekiem no 18 gadu vecuma (NCT04405076). Šajā pētījumā 198 dalībnieki saņēma divas Spikevax vakcīnas primārās vakcinācijas sērijas devas (0,5 ml, 100 mikrogrami ar 1 mēneša intervālu). Šī pētījuma atklātajā fāzē 167 no šiem dalībniekiem saņēma vienu balstvakcinācijas devu (0,25 ml, 50 mikrogrami) vismaz 6 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas otrās devas saņemšanas. Balstvakcinācijas devas (0,25 ml, 50 mikrogrami) nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs tam, kāds bija pēc otrās devas primārās vakcinācijas sērijā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Miokardīts

Lielāks miokardīta risks pēc vakcinācijas ar Spikevax ir gados jaunākiem vīriešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Divos lielos Eiropas farmakoepidemioloģiskajos pētījumos izvērtēts, ka pēc otrās Spikevax devas gados jaunākiem vīriešiem pastāv palielināts risks. Vienā pētījumā konstatēja, ka septiņu dienu laikā pēc otrās devas 12-29 gadus veciem vīriešiem bija aptuveni 1,316 (95% TI 1,299–1,333) papildu miokardīta gadījumu uz 10 000 cilvēku salīdzinājumā ar neeksponētiem cilvēkiem. Citā pētījumā 28 dienu laikā pēc otrās devas 16–24 gadus veciem vīriešiem konstatēja 1,88 (95% TI 0,956–2,804) papildu miokardīta gadījumu uz 10 000 cilvēku salīdzinājumā ar neeksponētiem cilvēkiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, un iekļaut sērijas/Lot numuru, ja pieejams.

Latvija

Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15

Rīga, LV 1003

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ir ieteicams novērot vitālās funkcijas un uzsākt simptomātisku ārstēšanu, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīna, citas vīrusu vakcīnas, ATKĶ kods: J07BX03

Darbības mehānisms

Spikevax (elazomerāns) satur mRNS, kas iestrādātas lipīdu nanodaļiņās. mRNS kodē pilna garuma SARS-CoV-2 “pīķa” proteīnu, kas modificēts ar 2 prolīna aizvietojumiem heptādas 1. atkārtojuma domēnā (S-2P), lai stabilizētu “pīķa” proteīnu pirmssaplūšanas formācijā. Pēc intramuskulārās injekcijas šūnas injekcijas vietā un drenējošajos limfmezglos uzņem lipīdu nanodaļiņas, efektīvi nogādājot mRNS sekvenci šūnās translācijai vīrusa proteīnos. Piegādātā mRNS neiekļūst šūnas kodolā, un tai nav mijiedarbības ar genomu, tā nereplicējas un ir sastopama īslaicīgi, galvenokārt dendrītu šūnās un subkapsulāros sinusa makrofāgos. Pēc tam imūnšūnas atpazīst ar membrānu saistīto SARS-CoV-2 “pīķa” proteīnu kā svešu antigēnu. Tas izraisa gan T šūnu, gan B šūnu atbildes reakciju, lai radītu neutralizējošas antivielas, kas var veicināt aizsardzību pret COVID-19.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem

Pētījums pieaugušajiem bija randomizēts, placebo kontrolēts, novērotājam maskēts 3. fāzes klīniskais pētījums (NCT04470427), no kura tika izslēgtas personas, kam bija imūnās sistēmas traucējumi vai kas bija saņēmušas imūnsupresantus iepriekšējo 6 mēnešu laikā, kā arī dalībnieces, kurām bija iestājusies grūtniecība, vai dalībnieki ar zināmu SARS-CoV-2 infekciju slimības vēsturē. Netika izslēgti dalībnieki ar stabilu HIV slimību. Gripas vakcīnas varēja ievadīt 14 dienas pirms vai 14 dienas pēc jebkuras Spikevax devas. Dalībniekiem bija arī jāievēro vismaz 3 mēnešu intervāls pēc asins/plazmas produktu vai imūnglobulīnu saņemšanas pirms pētījuma, lai saņemtu vai nu placebo, vai arī Spikevax.

COVID-19 slimības attīstība kopumā tika novērota 30 351 pētāmajai personai ar mediānas rādītāju 92 dienas (diapazons: 1–122).

Primārās efektivitātes analīzes populācijā (saukta par Protokola kopu jeb PPS, Per Protocol Set) bija iekļautas 28 207 pētāmās personas, kuras saņēma Spikevax (n=14 134) vai placebo (n=14 073) un kurām bija negatīvs sākotnējais SARS-CoV-2 statuss. Pētījuma PPS populācijā bija iekļauts 47,4% sieviešu, 52,6% vīriešu, 79,5% baltās rases, 9,7% afroamerikāņu, 4,6% Āzijas un 6,2% citas izcelsmes personu. 19,7% dalībnieku tika identificēti kā spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes. Pētāmo

personu vecuma mediāna bija 53 gadi (diapazons 18–94). Iekļaušanai PPS kopā bija atļauts –7 līdz +14 dienu intervāls otrās devas ievadīšanai (paredzēta 29. dienā). 98% vakcinēto personu otro devu saņēma 25–35 dienas pēc 1. devas (–3 līdz +7 dienas no 28 dienu intervāla)

COVID-19 gadījumus apstiprināja reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakcija (RT PĶR) un klīniskās izvērtēšanas komiteja.

Vakcīnas efektivitāte kopumā un pa galvenajām vecuma grupām ir parādīta 4. tabulā.

4. tabula. Vakcīnas efektivitātes analīze: apstiprināts COVID-19[#] neatkarīgi no smaguma pakāpes, sākot no 14 dienām pēc 2. devas – protokola kopa.

Vecuma grupa (gadi)	Spikevax			Placebo			Vakcīnas efektivitātes % (95% TI)*
	Pētāmās personas N	COVID-19 gadījumi n	COVID-19 sastopamības biežuma rādītājs uz 1000 personu dienām	Pētāmās personas N	COVID-19 gadījumi n	COVID-19 sastopamības biežuma rādītājs uz 1000 personu dienām	
Kopā (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
no 18 līdz < 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)
no ≥65 līdz <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: simptomātisks COVID-19, kam nepieciešams pozitīvs RT-PĶR rezultāts un vismaz 2 sistēmiski simptomi vai 1 elpceļu simptoms. Gadījumi, kas sākas 14 dienas pēc 2. devas.

* Vakcīnas efektivitāte un 95% ticamības intervāls (TI) no stratificētā Koksas proporcionālā riska modeļa

** TI nav pielāgots dažādībai. Par dažādībai pielāgotām statistiskām analīzēm, kas tika veiktas starpposma analīzēs, pamatojoties uz mazāku COVID-19 gadījumu skaitu, šeit nav ziņots.

No visām pētāmajām personām PPS netika ziņots par smagiem COVID-19 gadījumiem vakcīnas grupā, salīdzinot ar 30 no 185 (16%) ziņotiem gadījumiem placebo grupā. No 30 dalībniekiem ar smagu slimības gaitu 9 tika hospitalizēti, no kuriem 2 tika pārvesti uz intensīvās terapijas nodaļu. Vairums pārējo smago gadījumu atbilda tikai smagas slimības skābekļa piesātinājuma (SpO₂) kritērijam (≤ 93% istabas gaisā).

Spikevax efektivitāte COVID-19 novēršanā neatkarīgi no iepriekšējās SARS-CoV-2 infekcijas (nosakot sākumā ar seroloģiju un nazofaringeālas uztriepes parauga testēšanu) no 14 dienām pēc otrās devas bija 93,6% (95% ticamības intervāls 88,6; 96,5%).

Primārajam efektivitātes mērķa kritērijam papildus apakšgrupu analīzes uzrādīja līdzīgus efektivitātes kritēriju novērtējumus starp dzimumiem, etniskajām grupām, un dalībniekiem ar blakusslimībām, kas saistītas ar lielu smaga COVID-19 risku.

Imūnogenitāte pieaugušajiem – pēc balstvakcinācijas devas (0,25 ml, 50 mikrogrami)

Spikevax balstvakcinācijas devas drošums, reaktogenitāte un imūnogenitāte tiek novērtēta notiekošā 2. fāzes randomizētā, novērotājam maskētā, ar placebo kontrolētā, devu apstiprināšanas pētījumā dalībniekiem no 18 gadu vecuma (NCT04405076). Šajā pētījumā 198 dalībnieki saņēma divas Spikevax vakcīnas devas (0,5 ml, 100 mikrogrami ar 1 mēneša intervālu) kā primārās vakcinācijas sēriju. Atklātajā fāzē 149 no šiem dalībniekiem (protokolam atbilstošā kopa) saņēma vienu balstvakcinācijas devu (0,25 ml, 50 mikrogrami) vismaz 6 mēnešus pēc otrās devas saņemšanas

primārās vakcinācijas sērijā. Tika pierādīts, ka viena balstvakcinācijas deva (0,25 ml, 50 mikrogrami) izraisīja neitralizējošu antivielu titru attiecības ģeometriskā vidējā rādītāja palielināšanos (*Geometric Mean Fold Rise – GMFR*) par 12,99 (95% TI: 11,04; 15,29), salīdzinot ar 28 dienām pēc balstvakcinācijas devas. Neitralizējošo antivielu GMFR bija 1,53 (95% TI: 1,32; 1,77), salīdzinot titru 28 dienas pēc 2. devas (primārās vakcinācijas sērija) un 28 dienas pēc balstvakcinācijas.

Balstvakcinācijas devas imūngenitāte pēc primārās vakcinācijas ar citu apstiprinātu COVID-19 vakcīnu pieaugušajiem

Spikevax heterologās balstvakcinācijas drošums un imūngenitāte tika pētīta pētnieka ierosinātā pētījumā, kurā piedalījās 154 dalībnieki. Minimālais laika intervāls starp primārās vakcinācijas sērijām, izmantojot vektoru vai RNS balstītu COVID-19 vakcīnu, un Spikevax balstvakcināciju bija 12 nedēļas (diapazons: no 12 nedēļām līdz 20,9 nedēļām). Šajā pētījumā balstvakcinācijai izmantotā deva bija 100 mikrogrami. Neitralizējošo antivielu titri, kas tika noteikti ar pseidovīrusa neitralizācijas testu, tika novērtēti 1. dienā pirms un 15. un 29. dienā pēc balstvakcinācijas devas ievadīšanas. Balstvakcinācijas reakcija tika pierādīta neatkarīgi no primārās vakcinācijas.

Ir pieejami tikai īstermiņa imūngenitātes dati; ilgtermiņa aizsardzība un imunoloģiskā atmiņa pašlaik nav zināma.

Septiņu COVID-19 vakcīnu kā trešās devas (balstvakcinācijas) drošums un imūngenitāte Apvienotajā Karalistē

COV-BOOST ir daudzcentru, randomizēts 2. fāzes pētnieka ierosināts pētījums par trešās devas balstvakcināciju pret COVID-19 ar apakšgrupu detalizētas imunoloģijas izpētei. Dalībnieki bija pieaugušie vecumā no 30 gadiem, ar labu fizisko veselību (bija atļautas vieglas līdz vidēji smagas labi kontrolētas blakusslimības), kuri bija saņēmuši divas Pfīzer–BioNTech vai Oxford–AstraZeneca devas (pirmo devu 2020. gada decembrī, 2021. gada janvārī vai 2021. gada februārī) un kuriem līdz iesaistīšanai pētījumā bija pagājušas vismaz 84 dienas pēc otrās devas saņemšanas. Spikevax pastiprināja antivielu un neitralizējošās reakcijas un bija labi panesams neatkarīgi no primārās vakcinācijas sērijas. Šajā pētījumā balstvakcinācijai izmantotā deva bija 100 mikrogrami. Neitralizējošo antivielu titri, kas noteikti ar pseidovīrusa neitralizācijas testu, tika novērtēti 28. dienā pēc balstvakcinācijas devas.

Neitralizējošās antivielas pret B.1.617.2 (delta) variantu pieaugušajiem pirms un pēc balstvakcinācijas

Pseidovīrusa neitralizācijas testa (PsVNA) rezultāti attiecībā uz B.1.617.2 (Delta) variantu, kas noteikti pirms balstvakcinācijas un 29. dienā pēc balstvakcinācijas, parādīja, ka Spikevax balstvakcinācijas devas (0,25 ml, 50 mikrogrami) ievadīšana pieaugušajiem izraisīja 17 reižu lielu neitralizējošu antivielu palielināšanos pret Delta variantu, salīdzinot ar līmeni pirms balstvakcinācijas (GMFR = 17,28; 95% TI: 14,38; 20,77; n=295).

Klīniskā efektivitāte pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem

Pētījums pusaudžiem ir pašlaik notiekošais 2./3. fāzes randomizēts, placebo kontrolēts, novērotāju maskēts klīniskais pētījums (NCT04649151), kurā novērtē Spikevax drošumu, reaktogenitāti un efektivitāti pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem. Dalībnieki ar zināmu SARS-CoV-2 infekciju anamnēzē tika izslēgti no pētījuma. Pavisam 3732 dalībnieki tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu 2 Spikevax devas vai fizioloģiskā šķīduma placebo ar 1 mēneša intervālu.

Sekundārā efektivitātes analīze tika veikta 3181 dalībniekam, kuri saņēma divas Spikevax (n=2139) vai placebo (n=1042) devas, un kuriem sākotnējā stāvoklī bija negatīvs SARS-CoV-2 statuss protokola kopā. Demogrāfiskie rādītāji vai iepriekš esošie medicīniskie stāvokļi nozīmīgi neatšķīrās dalībniekiem, kuri saņēma Spikevax, un tiem, kuri saņēma placebo.

COVID-19 tika definēts kā simptomātisks COVID-19, kuram bija nepieciešams pozitīvs RT-PKĀR rezultāts un vismaz 2 sistēmiski simptomi vai 1 respiratorais simptoms. Gadījumi parādījās 14 dienas pēc otrās devas.

Spikevax grupā simptomātisku COVID-19 gadījumu skaits bija nulle, placebo grupā bija

4 simptomātiski COVID-19 gadījumi.

Imūngenitāte pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem – pēc Spikevax primārās vakcinācijas

Līdzvērtības analīze, kurā novērtēja SARS-CoV-2 50% neitralizējošos titrus un seroloģisku atbildes reakciju 28 dienas pēc 2. devas, tika veikta protokola kopas imūngenitātes apakškopās pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem (n=340) pusaudžu pētījumā un dalībniekiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem (n=296) pieaugušo pētījumā. Pētāmajām personām sākotnējā stāvoklī nebija imunoloģisku vai virusoloģisku pierādījumu par iepriekšēju SARS-CoV-2 infekciju. Neitralizējošo antivielu titru ģeometriskā vidējā attiecība (ĢVA) pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, salīdzinot ar dalībniekiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem, bija 1,08 (95% TI: 0,94; 1,24). Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība bija 0,2% (95% TI: -1,8; 2,4). Tika sasniegti līdzvērtības kritēriji (ĢVA 95% TI apakšējās robeža > 0,67 un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirības 95% TI apakšējā robeža > -10%).

Imūngenitāte dalībniekiem vecumā no 12 gadiem līdz 17 gadiem – pēc Spikevax (oriģinālās vakcīnas) balstvakcinācijas devas

Šī pētījuma balstvakcinācijas fāzes primārais imūngenitātes mērķis bija apliecināt balstvakcinācijas devas efektivitāti dalībniekiem vecumā no 12 gadiem līdz 17 gadiem, salīdzinot imūnās atbildes reakciju pēc balstvakcinācijas (29. dienā) ar atbildes reakciju, kas iegūta pēc primārās vakcinācijas sērijas 2. devas (57. dienā) jauniešiem (vecumā no 18 līdz 25 gadiem) pētījumā pieaugušajiem. Spikevax 50 mikrogramu balstvakcinācijas devas efektivitāte tiek apliecināta, ja balstvakcinācijas devai sekojošā imūnās atbildes reakcija (neitralizējošo antivielu (nAb) ģeometriskā vidējā koncentrācija [ĢVK] un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītājs [seroresponse rate - SRR]) atbilst iepriekš noteiktajiem līdzvērtības kritērijiem (gan ĢVK, gan SRR), salīdzinot ar rezultātiem, kas iegūti pēc Spikevax 100 mikrogramu primārās vakcinācijas sērijas pabeigšanas jauniešu (18 līdz 25 gadus vecu) apakškopā pivotālajā efektivitātes pētījumā pieaugušajiem.

Šī pētījuma atklātajā fāzē dalībnieki vecumā no 12 gadiem līdz 17 gadiem saņēma vienu balstvakcinācijas devu vismaz 5 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas pabeigšanas (divas devas ar 1 mēneša intervālu). Primārā imūngenitātes analīzes populācija ietvēra 257 pētījuma balstvakcinācijas fāzes dalībniekus un nejaušināti atlasītu 295 dalībnieku apakškopu jauniešiem (vecumā no ≥ 18 līdz ≤ 25 gadiem), kuri iepriekš pabeiguši primārās vakcinācijas sēriju ar divām Spikevax devām ar 1 mēneša intervālu pieaugušo pētījumā. Abām analīzes populācijām iekļautajām dalībnieku grupām nebija seroloģisku vai virusoloģisku pierādījumu par SARS-CoV-2 infekciju attiecīgi pirms pirmās primārās vakcinācijas sērijas devas un pirms balstvakcinācijas.

Pusaudžu balstvakcinācijas devas 29. dienas ĢVK ĢVA, salīdzinot ar jauniešu grupu: 57. dienas ĢVA bija 5,1 (95% TI: 4,5; 5,8), kas atbilda līdzvērtības kritērijiem (t.i., 95% TI apakšējā robeža > 0,667 (1/1,5); aprēķinātā vērtība $\geq 0,8$); SRR atšķirība bija 0,7% (95% TI: -0,8; 2,4), kas atbilda līdzvērtības kritērijiem (95% SRR atšķirības apakšējā robeža > -10%).

257 dalībniekiem nAb ĢVK pirms balstvakcinācijas (balstvakcinācijas deva-1. diena) bija 400,4 (95% TI: 370,0; 433,4); 29. dienā pēc balstvakcinācijas devas nAb ĢVK bija 7172,0 (95% TI: 6610,4; 7781,4). Tātad 29. dienā pēc balstvakcinācijas ĢVK palielinājās aptuveni 18 reizes, salīdzinot ar ĢVK pirms balstvakcinācijas, demonstrējot balstvakcinācijas devas efektivitāti pusaudžiem. SRR bija 100 (95% TI: 98,6; 100,0).

Tā kā tika sasniegti iepriekš noteiktie primārie imūngenitātes veiksmīga iznākuma kritēriji, tika apliecināta pieaugušo pētījumā izmantotās vakcīnas efektivitāte..

Klīniskā efektivitāte bērniem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem

Pētījums par lietošanu pediātriskajā populācijā ir pašlaik notiekošs 2./3. fāzes randomizēts, placebo kontrolēts, novērotājam maskēts klīniskais pētījums, lai novērtētu Spikevax drošumu, reaktogenitāti un efektivitāti bērniem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā (NCT04796896). Dalībnieki ar zināmu SARS-CoV-2 infekciju anamnēzē tika izslēgti no pētījuma.

Pavisam 4 011 dalībnieki tika randomizēti attiecībā 3:1, lai saņemtu 2 Spikevax devas vai fizioloģiskā šķīduma placebo ar 1 mēneša intervālu.

Sekundārā efektivitātes analīze, novērtējot apstiprinātos COVID-19 gadījumus līdz datubāzes noslēgšanas datumam 2021. gada 10. novembrim, tika veikta par 3497 dalībniekiem protokolam atbilstošajā kopā, kuri saņēma divas Spikevax (n=2644) vai placebo (n=853) devas (0,25 ml 0. un 1. mēnesī) un kuriem sākotnējā stāvoklī bija negatīvs SARS-CoV-2 statuss. Demogrāfiskie rādītāji nozīmīgi neatšķīrās dalībniekiem, kuri saņēma Spikevax, un tiem, kuri saņēma placebo.

COVID-19 tika definēts kā simptomātisks COVID-19; bija nepieciešams pozitīvs RT-PQR rezultāts un vismaz 2 sistēmiski simptomi vai 1 respirators simptoms. Gadījumi, kas sākās 14 dienas pēc otrās devas.

Spikevax grupā bija trīs COVID-19 gadījumi (0,1%), un placebo grupā bija četri COVID-19 gadījumi (0,5%).

Imūngenitāte bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem

Analīze, kurā novērtēja SARS-CoV-2 50% neitralizējošo antivielu titrus un seroloģisko atbildes reakciju 28 dienas pēc 2. devas, tika veikta apakškopās bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (n=319) pediatrikās populācijas pētījumā un dalībniekiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem (n=295) pieaugušo pētījumā. Pētāmajām personām sākotnējā stāvoklī nebija imunoloģisku vai virusoloģisku pierādījumu par iepriekšēju SARS-CoV-2 infekciju. Neitralizējošo antivielu titru ģeometriskā vidējā attiecība (ĢVA) bērniem vecumā no 6 līdz 11 gadiem, salīdzinot ar dalībniekiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem, bija 1,239 (95% TI: 1,072; 1,432). Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība bija 0,1% (95% TI: -1,9; 2,1). Tika sasniegti līdzvērtības kritēriji (ĢVA 95% TI apakšējā robeža > 0,67 un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirības 95% TI apakšējā robeža > -10%).

Imūngenitāte dalībniekiem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem – pēc Spikevax (oriģinālās vakcīnas) balstvakcinācijas devas

Šī pētījuma balstvakcinācijas fāzes primārais imūngenitātes mērķis bija apliecināt balstvakcinācijas devas efektivitāti dalībniekiem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem, salīdzinot imūnās atbildes reakciju pēc balstvakcinācijas (29. dienā) ar atbildes reakciju, kas iegūta pēc primārās vakcinācijas sērijas 2. devas (57. dienā) jauniešiem (vecumā no 18 līdz 25 gadiem) pieaugušo pētījumā, kurā tika pierādīta 93% efektivitāte. Spikevax 25 mikrogramu balstvakcinācijas devas efektivitāte tiek apliecināta, ja balstvakcinācijas devai sekojošā imūnās atbildes reakcija (neitralizējošo antivielu (nAb) ģeometriskā vidējā koncentrācija [ĢVK] un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītājs [seroresponse rate - SRR]) atbilst iepriekš noteiktajiem līdzvērtības kritērijiem (gan ĢVK, gan SRR), salīdzinot ar rezultātiem, kas iegūti pēc Spikevax 100 mikrogramu primārās vakcinācijas sērijas pabeigšanas jauniešu (18 līdz 25 gadus vecu) apakškopā pivotālajā efektivitātes pētījumā pieaugušajiem.

Šī pētījuma atklātajā fāzē dalībnieki vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem saņēma vienu balstvakcinācijas devu vismaz 6 mēnešus pēc primārās vakcinācijas sērijas pabeigšanas (divas devas ar 1 mēneša intervālu). Primārā imūngenitātes analīzes populācija ietvēra 95 pētījuma balstvakcinācijas fāzes dalībniekus 6 līdz 11 gadu vecumā un nejaušināti atlasītu 295 dalībnieku apakškopu no jauniešiem, kuri iepriekš saņēma Spikevax (divas devas ar 1 mēneša intervālu) pieaugušo pētījumā. Abām analīzes populācijām iekļautajām dalībnieku grupām nebija seroloģisku vai virusoloģisku pierādījumu par SARS-CoV-2 infekciju attiecīgi pirms pirmās primārās vakcinācijas sērijas devas un pirms balstvakcinācijas.

95 dalībniekiem ĢVK 29. dienā pēc balstvakcinācijas devas bija 5847,5 (95% TI: 4999,6; 6839,1). SRR bija 100 (95% TI: 95,9; 100,0). Bērniem no 6 līdz 11 gadiem protokola imūngenitātes apakškopā ar negatīvu SARS-CoV-2 statusu pirms balstvakcinācijas pētīja nAb līmeni serumā un veica salīdzinājumu ar jauniešiem (vecumā no 18 līdz 25 gadiem). Bērnu balstvakcinācijas devas 29. dienas ĢVK ĢVA, salīdzinot ar jauniešu grupas 57. dienas ĢVK, bija 4,2 (95% TI [3,5; 5,0]), kas atbilda līdzvērtības kritērijiem (t.i., 95% TI apakšējā robeža > 0,667); SRR atšķirība bija 0,7% (95% TI: -3,5; 2,4), kas atbilda līdzvērtības kritērijiem (95% SRR atšķirības apakšējā robeža > -10%).

Tā kā tika sasniegti iepriekš noteiktie primārie imūngenitātes veiksmīga iznākuma kritēriji, tika apliecināta balstvakcinācijas devas efektivitāte. Straujā atbildes reakcija, kas vērojama 4 nedēļu laikā pēc balstvakcinācijas devas, ir apliecinājums Spikevax primārās vakcinācijas sērijas ierosinātajai aizsardzībai.

Neitralizējošās antivielas pret B.1.617.2 (delta) variantu bērniem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem
Pašreiz notiekošā pediatrikās populācijas pētījumā katra protokola imūngenitātes apakškopas (n=134) seruma paraugi, kas tika iegūti sākotnējā stāvoklī un 57. dienā, tika pārbaudīti PsVNA, pamatojoties uz B.1.617.2 (delta) variantu.

Bērniem vecumā no 6 gadiem līdz 11 gadiem Delta variantam (mērīts ar PsVNA) GMFR no sākotnējā stāvokļa līdz 57. dienai bija 81,77 (95% TI: 70,38; 95,00). Turklāt 99,3% bērnu atbilda seroreakcijas definīcijai.

Klīniskā efektivitāte bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem

Spikevax drošumu, panesamību, reaktogenitāti un efektivitāti veseliem bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 11 gadiem novērtēja notiekošā 2./3. fāzes pētījumā. Pētījumā iekļāva bērnus 3 vecuma grupās: vecumā no 6 līdz 11 gadiem; vecumā no 2 līdz 5 gadiem; un vecumā no 6 mēnešiem līdz 23 mēnešiem.

Aprakstošā efektivitātes analīze, novērtējot apstiprinātos COVID-19 gadījumus līdz datubāzes noslēgšanas datumam 2022. gada 21. februārī, tika veikta par 5476 dalībniekiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, kuri saņēma divas Spikevax (n=4105) vai placebo (n=1371) devas (0. un 1. mēnesī) un kuriem sākotnējā stāvoklī bija negatīvs SARS-CoV-2 statuss (saukta par Efektivitātes protokola kopu). Demogrāfiskie rādītāji dalībniekiem, kuri saņēma Spikevax, un tiem, kuri saņēma placebo, nozīmīgi neatšķīrās.

Efektivitātes novērošanas laika mediāna pēc 2. devas saņemšanas dalībniekiem vecumā no 2 gadiem līdz 5 gadiem bija 71 diena, bet dalībniekiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 23 mēnešiem – 68 dienas.

Vakcīnas efektivitāte šajā pētījumā tika novērtēta periodā, kad dominējošais cirkulējošais vīrusa variants bija B.1.1.529 (Omicron).

Vakcīnas efektivitāte (VE) pētījuma 2. daļā Efektivitātes protokola kopā attiecībā uz COVID-19 gadījumiem 14 dienu vai ilgākā periodā pēc 2. devas saņemšanas, izmantojot “COVID-19 P301 gadījuma definīciju” (t.i., pivotālā pieaugušo efektivitātes pētījuma definīciju), bija 36,8% (95% TI: 12,5; 54,0) bērniem vecumā no 2 gadiem līdz 5 gadiem un 50,6% (95% TI: 21,4; 68,6) bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 23 mēnešiem.

Imūngenitāte bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem neitralizējošo antivielu (nAb) titra salīdzinājums 57. dienā, vērtējot pētījuma 2. daļas Imūngenitātes protokola apakškopu (n = 264; 25 mikrogrami) salīdzinājumā ar jauniešu grupu (n = 295; 100 mikrogrami), uzrādīja ģeometrisko vidējo attiecību (ĢVA) 1,014 (95% TI: 0,881; 1,167), kas atbilst veiksmīga iznākuma līdzvērtības kritērijiem (t.i., ĢVA 95% TI apakšējā robeža $\geq 0,67$; aprēķinātā vērtība $\geq 0,8$). Neitralizējošo antivielu titru attiecības ģeometriskā vidējā rādītāja palielināšanās (*geometric mean fold rise* - GMFR) 57. dienā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli šiem bērniem bija 183,3 (95% TI: 164,03; 204,91). Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja (*seroresponse rate* - SRR) atšķirība bērniem un jauniešiem bija -0,4% (95% TI: -2,7%; 1,5%), kas arī atbilst veiksmīga iznākuma līdzvērtības kritērijiem (SRR atšķirības 95% TI apakšējā robeža $> -10\%$).

Zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 23 mēnešiem nAb titra salīdzinājums 57. dienā, vērtējot pētījuma 2. daļas Imūngenitātes protokola apakškopu (n = 230; 25 mikrogrami) salīdzinājumā ar jauniešu grupu (n = 295; 100 mikrogrami), uzrādīja ĢVA 1,280 (95% TI: 1,115; 1,470), kas atbilst veiksmīga iznākuma līdzvērtības kritērijiem (t.i., ĢVA 95% TI apakšējā robeža $\geq 0,67$; aprēķinātā vērtība $\geq 0,8$). SRR atšķirība zīdaiņiem/maziem bērniem un jauniešiem bija 0,7% (95% TI: -1,0%; 2,5%), kas arī atbilst veiksmīga iznākuma līdzvērtības kritērijiem (SRR atšķirības 95% TI apakšējā robeža $> -10\%$).

Tā rezultātā iepriekš noteiktie primārie imūngenitātes veiksmīga iznākuma kritēriji tika sasniegti abās vecuma grupās, pamatojot 25 mikrogramu devas izvēli gan bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, gan zīdaiņiem un maziem bērniem vecumā no 6 līdz 23 mēnešiem (5. un 6. tabula).

5. tabula. Ģeometriskās vidējās koncentrācijas un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju apkopojums, salīdzinot pētījuma dalībniekus vecumā no 6 līdz 23 mēnešiem ar pētījuma dalībniekiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem – imūngenitātes protokola grupa

		6 mēneši līdz 23 mēneši n=230	18 gadi līdz 25 gadi n=291	6 mēneši līdz 23 mēneši/ 18 gadi līdz 25 gadi	
Tests	Laika punkts	ĢVK (95% TI)*	ĢVK (95% TI)*	ĢVK attiecība (95% TI) ^a	Sasniegta līdzvērtība (Jā/Nē) ^b
SARS-CoV-2 neitralizācijas tests ^c	28 dienas pēc 2. devas	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Jā
		Seroloģiskā atbildes reakcija % (95% TI)^d	Seroloģiskā atbildes reakcija % (95% TI)^d	Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība % (95% TI)^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

ĢVK = ģeometriskā vidējā koncentrācija

n = dalībnieku skaits ar pilnībā pieejamiem datiem sākotnēji un 57. dienā

* Antivielu vērtības, kas nesasniedz kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu (*lower limit of quantification* – LLOQ), ir aizstātas ar 0,5 x LLOQ. Vērtības, kas pārsniedz kvantitatīvās noteikšanas augšējo robežu (*upper limit of quantification* – ULOQ), ir aizstātas ar ULOQ, ja faktiskās vērtības nav pieejamas.

^a Logaritmiski transformētās antivielu vērtības tiek analizētas, izmantojot kovariācijas analīzes (ANCOVA) modeli ar grupas mainīgo lielumu (dalībnieki vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem un jauniešu grupa) kā fiksēto efektu. Iegūtās vidējās vērtības pēc mazāko kvadrātu (LS) metodes, LS vidējo vērtību atšķirība un 95% TI ir transformēti, atgriežoties pie oriģinālā pasniegšanas veida.

^b Līdzvērtīgums tiek atzīts, ja ĢVK attiecības divpusējā 95% TI apakšējā robeža pārsniedz 0,67 ar aprēķināto vērtību >0,8 un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirības divpusējā 95% TI apakšējā robeža pārsniedz -10% ar aprēķināto vērtību >-5%.

^c Beigu ģeometriskā vidējā antivielu koncentrācija (ĢVK) AU/ml tika noteikta, izmantojot SARS-CoV-2 mikroneitralizācijas testu.

^d Pētāmās personas seroloģiskā atbildes reakcija pēc vakcinācijas atbilstoši SARS-CoV-2 reportiera vīrusa daļiņu (RVP) neitralizējošo antivielu koncentrācijai protokolā ir definēta kā izmaiņas no rādītāja zem LLOQ līdz rādītājam, kas ir vienāds vai 4 reizes pārsniedz LLOQ, vai kā vismaz četrcārtīgs pieaugums, ja sākotnējais rādītājs ir vienāds vai pārsniedz LLOQ. Seroloģiskās atbildes reakcijas 95% TI tiek aprēķināts, izmantojot Klopera-Pirsona metodi.

^e Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja 95% TI atšķirība tiek aprēķināta, izmantojot ticamības intervālu pēc Mītinena-Nurminena metodes.

6. tabula. Ģeometriskās vidējās koncentrācijas un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju apkopojums, salīdzinot pētījuma dalībniekus 2 līdz 5 gadu vecumā ar pētījuma dalībniekiem 18 līdz 25 gadu vecumā – imūngenitātes protokola grupa

	2 gadi līdz 5 gadi n=264	18 gadi līdz 25 gadi n=291	2 gadi līdz 5 gadi/ 18 gadi līdz 25 gadi
--	-----------------------------	-------------------------------	---

Tests	Laika punkts	ĢVK (95% TI)*	ĢVK (95% TI)*	ĢVK attiecība (95% TI) ^a	Sasniegta līdzvērtība (Jā/Nē) ^b
SARS-CoV-2 neitralizācijas tests ^c	28 dienas pēc 2. devas	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Jā
		Seroloģiskā atbildes reakcija % (95% TI)^d	Seroloģiskā atbildes reakcija % (95% TI)^d	Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība % (95% TI)^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

ĢVK = ģeometriskā vidējā koncentrācija

n = dalībnieku skaits ar pilnībā pieejamiem datiem sākotnēji un 57. dienā

* Antivielu vērtības, kas nesasniedz kvantitatīvās noteikšanas apakšējo robežu (LLOQ), ir aizstātas ar 0,5 x LLOQ. Vērtības, kas pārsniedz kvantitatīvās noteikšanas augšējo robežu (ULOQ), ir aizstātas ar ULOQ, ja faktiskās vērtības nav pieejamas.

^a Logaritmiski transformētās antivielu vērtības tiek analizētas, izmantojot kovariācijas analīzes (ANCOVA) modeli ar grupas mainīgo lielumu (dalībnieki vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem un jauniešu grupa) kā fiksēto efektu. Iegūtās vidējās vērtības pēc mazāko kvadrātu (LS) metodes, LS vidējo vērtību atšķirība un 95% TI ir transformēti, atgriežoties pie oriģinālā pasniegšanas veida.

^b Līdzvērtīgums tiek atzīts, ja ĢVK attiecības divpusējā 95% TI apakšējā robeža pārsniedz 0,67 ar aprēķināto vērtību >0,8 un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja atšķirības divpusējā 95% TI apakšējā robeža pārsniedz -10% ar aprēķināto vērtību >-5%.

^c Beigu ģeometriskā vidējā antivielu koncentrācija (ĢVK) AU/ml tika noteikta, izmantojot SARS-CoV-2 mikroneitralizācijas testu.

^d Pētāmās personas seroloģiskā atbildes reakcija pēc vakcinācijas atbilstoši SARS-CoV-2 reportiera vīrusa daļiņu (RVP) neitralizējošo antivielu koncentrācijai protokolā ir definēta kā izmaiņas no rādītāja zem LLOQ līdz rādītājam, kas ir vienāds vai 4 reizes pārsniedz LLOQ, vai kā vismaz četrcārtīgs pieaugums, ja sākotnējais rādītājs ir vienāds vai pārsniedz LLOQ. Seroloģiskās atbildes reakcijas 95% TI tiek aprēķināts, izmantojot Klopera-Pīrsona metodi.

^e Seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāja 95% TI atšķirība tiek aprēķināta, izmantojot ticamības intervālu pēc Mītinena-Nurminena metodes.

Gados vecāki cilvēki

Spikevax tika novērtēta personām no 6 mēnešu vecuma un vecākām, tostarp 3768 pētāmajām personām no 65 gadu vecuma. Spikevax efektivitāte bija nemainīga, salīdzinot gados vecākas pētāmās personas (≥ 65 gadi) un gados jaunākas pieaugušas pētāmās personas (18–64 gadi).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Spikevax vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās COVID-19 profilaksē (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standarta pētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un reproduktīvo un attīstības toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vispārējā toksicitāte

Vispārējās toksicitātes pētījumi tika veikti ar žurkām (intramuskulāri saņemot līdz 4 devām, kas pārsniedza cilvēku devu reizi 2 nedēļās). Tika novērotas pārejošas un atgriezeniska injekcijas vietas tūska un eritēma, kā arī pārejošas un atgriezeniskas izmaiņas laboratoriskās analīzēs (ieskaitot eozinofilu skaita, aktivētā parciālā tromboplastīna laika un fibrinogēna pieaugumu). Rezultāti norāda, ka toksicitātes potenciāls cilvēkiem ir mazs.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Genotoksicitātes pētījumi *in vitro* un *in vivo* tika veikti ar vakcīnas jauno lipīdu komponentu SM-102. Rezultāti norāda, ka genotoksicitātes potenciāls cilvēkiem ir ļoti mazs. Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Attīstības toksicitātes pētījumā 0,2 ml vakcīnas zāļu formas, kas saturēja tādu pašu daudzumu mRNS (100 µg) un citu sastāvdaļu, kas iekļautas vienā Spikevax cilvēka devā, tika ievadīts sieviešu dzimuma žurkām intramuskulāri četras reizes: 28 un 14 dienas pirms pārošanās un grūsnības 1. un 13. dienā. SARS-CoV-2 antivielu atbildes reakcija tika novērota mātītēm periodā pirms pārošanās līdz pētījuma beigām laktācijas 21. dienā, kā arī augļiem un pēcnācējiem. Nebija ar vakcīnu saistītas ietekmes uz mātīšu fertilitāti, grūsnību vai embriofetālo vai pēcnācēju attīstību vai postnatālo attīstību. Nav pieejami dati par Spikevax vakcīnas izkļūšanu cauri placentai vai izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{(2-hidroksietil) [6-okso-6-(undeciloksi)heksil]amino} oktanoāts)
Holesterīns
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholīns (DSFH)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilēnglikols-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamols
Trometamola hidrohlorīds
Etiķskābe
Nātrija acetāta trihidrāts
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Vakcīnu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai atšķaidīt.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts daudzdevu flakons (Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām un Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām)

9 mēneši temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C.

9 mēnešu periodā pēc izņemšanas no saldētavas neatvērtu vakcīnas flakonu var uzglabāt ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pasargājot no gaismas, ne ilgāk kā 30 dienas.

Šajā periodā līdz 12 stundām var veikt vakcīnas transportēšanu temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C (skatīt 6.4. apakšpunktu).

Neatvērtu vakcīnas flakonu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta arī 12 mēnešus, uzglabājot temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C, **ar nosacījumu, ka pēc atkausēšanas un uzglabāšanas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C**, pasargājot no gaismas, **neatvērtais flakons tiek izlietots ne ilgāk kā 14 dienu laikā** (30 dienu vietā, ja uzglabā temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C 9 mēnešus), nepārsniedzot kopējo uzglabāšanas laiku 12 mēnešus.

Pēc atkausēšanas vakcīnu nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Pēc izņemšanas no saldētavas, neatvērtu vakcīnu var uzglabāt temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C līdz 24 stundām.

Daudzdevu flakons pēc aizbāžņa caurduršanas (Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām un Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 19 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 25 °C pēc flakona aizbāžņa pirmās caurduršanas (attiecīgi 30 dienu vai 14 dienu atļautajā lietošanas periodā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, tostarp 24 stundas temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C). No mikrobioloģiskā viedokļa vakcīna jāizlieto nekavējoties. Ja vakcīna netiek izlietota nekavējoties, par tās uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšļircē

9 mēneši temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C.

9 mēnešu periodā pēc izņemšanas no saldētavas, pilnšļirces var uzglabāt ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pasargājot no gaismas, ne ilgāk kā 30 dienas (skatīt 6.4. apakšpunktu).

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta arī neatvērtām pilnšļircēm, ja tās uzglabātas 12 mēnešus temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C **ar nosacījumu, ka pēc atkausēšanas un uzglabāšanas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C**, pasargājot no gaismas, **pilnšļirce tiks izlietota ne vairāk kā 14 dienu laikā** (30 dienu vietā, ja to uzglabā temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C 9 mēnešus), nepārsniedzot kopējo uzglabāšanas laiku 12 mēnešus.

Pēc atkausēšanas vakcīnu nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Pēc izņemšanas no saldētavas pilnšļirces var uzglabāt temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C līdz 24 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

(Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām un Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām) (daudzdevu flakoni)

Uzglabāt sasaldētu temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Daudzdevu flakoniem uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Atkausētu daudzdevu flakonu transportēšana šķidrā stāvoklī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C
Ja transportēšana temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C nav iespējama, pieejamie dati atbalsta viena vai vairāku atkausētu flakonu transportēšanu šķidrā stāvoklī līdz 12 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C (attiecīgi 30 dienu vai 14 dienu uzglabāšanas laikā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C). Pēc

atkausēšanas un flakonu, kas satur šķidrums, transportēšanas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, flakonus nedrīkst atkārtoti sasaldēt, un līdz lietošanai tie jāuzglabā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšļircē

Uzglabāt sasaldētu temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Atkausētu pilnšļircu transportēšana šķidrā stāvoklī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C

Ja transportēšana temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C nav iespējama, pieejamie dati atbalsta vienas vai vairāku atkausētu pilnšļircu transportēšanu temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C (30 dienu/14 dienu uzglabāšanas laikā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C). Pēc atkausēšanas un pilnšļircu, kas satur šķidrums, transportēšanas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pilnšļirces nedrīkst atkārtoti sasaldēt, un līdz lietošanai tās jāuzglabā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C .

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Daudzdevu flakoni

Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām

5 ml dispersijas daudzdevu flakonā (1. klases vai 1. klasei līdzvērtīgs stikls vai ciklisks olefīna polimērs ar iekšējo barjeras pārklājumu) ar aizbāzni (hlorbutila gumija) un noņemamu sarkanu plastmasas vāciņu ar pārklājumu (alumīnija pārklājums).

Iepakojuma lielums: 10 daudzdevu flakoni. Katrs flakons satur 5 ml dispersijas.

Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām

2,5 ml dispersijas daudzdevu flakonā (1. klases vai 1. klasei līdzvērtīgs stikls vai ciklisks olefīna polimērs ar iekšējo barjeras pārklājumu) ar aizbāzni (hlorbutila gumija) un noņemamu sarkanu plastmasas vāciņu ar pārklājumu (alumīnija pārklājums).

Iepakojuma lielums: 10 daudzdevu flakoni. Katrs flakons satur 2,5 ml dispersijas.

Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšļircē

0,5 ml dispersija pilnšļircē (cikliskā olefīna polimēra) ar virzuļa aizbāzni (pārklāta brombutila gumija) un uzgaļa vāciņu (brombutila gumija, bez adatas).

Pilnšļirce ir iepakota 5 caurspīdīgos blisteros, kas satur 2 pilnšļirces katrā blisterī.

Iepakojuma lielums: 10 pilnšļirces. Katra pilnšļirce satur 0,5 ml. Neizmantojiet pilnšļirci, lai ievadītu daļēju 0,25 ml tilpumu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lai nodrošinātu dispersijas sterilitāti, vakcīna ir jāgatavo un jāievada apmācītam veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptikas tehniku.

Flakonus un pilnšļirces uzglabā sasaldētas temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C.

Uzglabāšana sasaldētā veidā

Uzglabāt sasaldētu temperatūrā no -50 °C līdz -15 °C.

Uzglabāt flakonu un pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.



Daudzdevu flakons

Pēc atkausēšanas vakcīna ir gatava lietošanai.

Nekratīt un neatšķaidīt. Pēc atkausēšanas un pirms katras devas ievilkšanas flakonu viegli pavirpiniet.

Pārbaudiet, vai flakonam ir sarkans noņemams vāciņš un zāļu nosaukums ir Spikevax 0,2 mg/m. Ja flakonam ir zils noņemams vāciņš un zāļu nosaukums ir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 vai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, skatīt attiecīgās zāļu formas zāļu aprakstu.

Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām

No katra flakona var ievilkt ne vairāk kā desmit (10) devas (katra pa 0,5 ml) vai ne vairāk kā divdesmit (20) devas (katra pa 0,25 ml) (sarkans noņemams vāciņš).

Vēlams caurdurt flakona aizbāzni katru reizi citā vietā. Necaurduriet flakona aizbāzni vairāk kā 20 reizes.

Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu ne vairāk kā 10 devas pa 0,5 ml vai maksimāli 20 devas pa 0,25 ml.

Pirms lietošanas atkausējiet katru daudzdevu flakonu, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus (7. tabula). Ja flakons tiek atkausēts ledusskapī, 15 minūtes pirms ievadīšanas ļaujiet tam nostāvēties istabas temperatūrā.

7. tabula. Daudzdevu flakonu atkausēšanas norādījumi pirms lietošanas

Konfigurācija	Atkausēšanas norādījumi un ilgums			
	Atkausēšanas temperatūra (ledusskapī)	Atkausēšanas ilgums	Atkausēšanas temperatūra (istabas temperatūrā)	Atkausēšanas ilgums
Daudzdevu flakons	2° – 8°C	2 stundas un 30 minūtes	15°C – 25°C	1 stunda

Norādījumi pēc atkausēšanas

Neatvērts flakons

Maksimālais laiks

30
dienas

Ledusskapī, nepārsniedzot 7 mēnešu uzglabāšanas laiku no 2 °C līdz 8 °C

24
stundas

Uzglabāt vēsumā un istabas temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C

VAI

14
dienas

Ledusskapī, nepārsniedzot 12 mēnešu uzglabāšanas laiku 2 °C līdz 8 °C

24
stundas

Uzglabāt vēsumā un istabas temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C

Pēc pirmās devas ievilkšanas

Maksimālais laiks

19
stundas

Ledusskapī vai istabas temperatūrā

Flakons jāuzglabā no 2 °C līdz 25 °C temperatūrā. Uzrakstīt izmešanas datumu un laiku uz flakona etiķetes.

Izmetiet lietoto flakonu pēc 19 stundām.

Ievelciet no flakona katru vakcīnas devu, izmantojot jaunu sterilu adatu un šļirci katrai injekcijai, lai novērstu infekcijas izraisītāju pārmešanu no vienas personas uz otru.
Devu šļircē ir jāizlieto nekavējoties.

Kad flakona aizbāznis ir pārdurts, lai ievilktu sākotnējo devu, vakcīna jāizlieto nekavējoties un pēc 19 stundām jāizmet.

Neizlietotās vakcīnas vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

NEKAD atkārtoti nesasaldējiet atkausēto vakcīnu

Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām

No katra flakona var ievilkt piecas (5) devas (katra pa 0,5 ml) vai ne vairāk kā desmit (10) devas (katra pa 0,25 ml) (zils noņemams vāciņš).

Pārbaudiet, vai flakonam ir zils noņemams vāciņš un zāļu nosaukums ir Spikevax 0,1 mg/ml. Ja flakonam ir zils noņemams vāciņš un zāļu nosaukums ir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 vai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, skatīt attiecīgās zāļu formas zāļu aprakstu.

Vēlams caurdurt flakona aizbāzni katru reizi citā vietā.

Katrs flakons satur papildu tilpumu, lai nodrošinātu, ka var ievadīt 5 devas pa 0,5 ml vai ne vairāk kā 10 devas, katru pa 0,25 ml.

Pirms lietošanas atkausējiet katru daudzdevu flakonu, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus (8. tabula). Ja flakons tiek atkausēts ledusskapī, 15 minūtes pirms ievadīšanas ļaujiet tam nostāvēties istabas temperatūrā.

8. tabula. Daudzdevu flakonu atkausēšanas norādījumi pirms lietošanas

Konfigurācija	Atkausēšanas norādījumi un ilgums			
	Atkausēšanas temperatūra (ledusskapī)	Atkausēšanas ilgums	Atkausēšanas temperatūra (istabas temperatūrā)	Atkausēšanas ilgums
Daudzdevu flakons	2° – 8°C	2 stundas un 30 minūtes	15°C – 25°C	1 stunda

Norādījumi pēc atkausēšanas

Neatvērts flakons		Pēc pirmās devas ievilkšanas	
30 dienas	Maksimālais laiks Ledusskapī, nepārsniedzot 9 mēnešu uzglabāšanas laiku no 2 °C līdz 8 °C	19 stundas	Maksimālais laiks Ledusskapī vai istabas temperatūrā
24 stundas	Uzglabāt vēsumā un istabas temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C	Flakons jāuzglabā no 2 °C līdz 25 °C temperatūrā. Uzrakstīt izmešanas datumu un laiku uz flakona etiķetes. Izmetiet lietoto flakonu pēc 19 stundām.	
VAI			
14 dienas	Ledusskapī, nepārsniedzot 12 mēnešu uzglabāšanas laiku 2 °C līdz 8 °C		
24 stundas	Uzglabāt vēsumā un istabas temperatūrā no 8 °C līdz 25 °C		

Ievielciet no flakona katru vakcīnas devu, izmantojot jaunu sterilu adatu un šļirci katrai injekcijai, lai novērstu infekcijas izraisītāju pārmešanu no vienas personas uz otru. Deva šļircē ir jāizlieto nekavējoties.

Kad flakona aizbāznis ir pārdurts, lai ievilktu sākotnējo devu, vakcīna jāizlieto nekavējoties un pēc 19 stundām jāizmet.

Neizlietotās vakcīnas vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

NEKAD atkārtoti nesasaldējiet atkausēto vakcīnu

Spikevax 0,2 mg/ml dispersija injekcijām un Spikevax 0,1 mg/ml dispersija injekcijām

Lietošana

Pēc atkausēšanas un pirms katras devas ievilkšanas uzmanīgi pavirpiniet flakonu. Vakcīna ir gatava lietošanai pēc atkausēšanas. **Nekratīt un neatšķaidīt.**

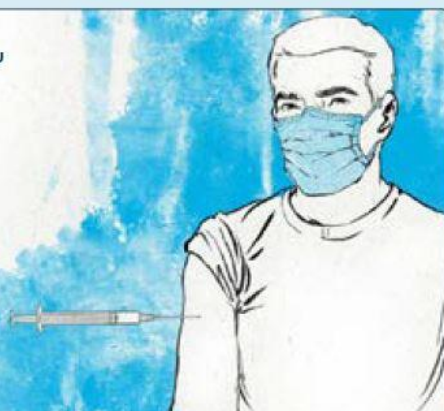
Pirms injekcijas ievadīšanas pārbaudiet katru devu, lai:

Pārlicinātos, ka gan flakonā, gan šļircē šķidrums ir baltā līdz bālganā krāsā

Pārlicinātos par šļircēs tilpumu

Vakcīna var saturēt baltas vai caurspīdīgas zāļu makrodaiļas.

Ja deva ir nepareiza vai ir mainījies krāsa un ir redzamas citas daiļas, neveiciet vakcināciju.



Spikevax 50 mikrogramu dispersija injekcijām pilnšļircē

Nekratiet un neatšķaidiet pilnšļircēs saturu.

Katra pilnšļircē ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atkausēšanas vakcīna ir gatava lietošanai.

No katras pilnšļircēs var ievadīt vienu (1) 0,5 ml devu. Neizmantojiet pilnšļircē, lai ievadītu daļēju 0,25 ml tilpumu.

Spikevax tiek piegādāts vienas devas pilnšļircē (bez adatas), kas satur 0,5 ml (50 mikrogramus) mRNS, un pirms ievadīšanas tas ir jāatkausē.

Pirms lietošanas atkausējiet katru pilnšļircē, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus. Šļircēs var atkausēt blisteriekpakojumos (katrā blisterī ir 2 pilnšļircēs) vai pašā kastītē, vai nu ledusskapī, vai istabas

temperatūrā (9. tabula). Ja šļirce tiek atkausēta ledusskapī, 15 minūtes pirms ievadīšanas ļaujiet tam nostāvēties istabas temperatūrā

9. tabula. Pilnšļirču un kastīšu atkausēšanas norādījumi pirms lietošanas

Konfigurācija	Atkausēšanas norādījumi un ilgums			
	Atkausēšanas temperatūra (ledusskapī) (°C)	Atkausēšanas ilgums (minūtes)	Atkausēšanas temperatūra (istabas temperatūrā) (°C)	Atkausēšanas ilgums (minūtes)
Pilnšļirce blisteriepakojumā	2 – 8	55	15 – 25	45
Kastīte	2 – 8	155	15 – 25	140

Pārbaudiet, vai pilnšļirces zāļu nosaukums ir Spikevax 50 mikrogrami.

Ja zāļu nosaukums ir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 vai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, skatīt attiecīgās zāļu formas zāļu aprakstu.

Norādījumi par rīkošanos ar pilnšļircēm

- Pirms ievadīšanas katrai pilnšļircei ļaujiet nostāvēties istabas temperatūrā (15 °C līdz 25 °C) 15 minūtes.
- Nekratīt.
- Pirms ievadīšanas pilnšļirce vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa.
- Spikevax ir balta līdz gandrīz balta dispersija. Tā var saturēt baltas vai caurspīdīgas ar produktu saistītas daļiņas. Nelietot, ja vācīna ir mainījusi krāsu vai satur citas daļiņas.
- Pilnšļirču kastītēs adatas nav iekļautas.
- Intramuskulārai injekcijai izmantojiet atbilstoša izmēra sterilu adatu (21. izmēra vai tievākas adatas).
- Noņemiet uzgaļa vāciņu no pilnšļirces, griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.
- Pievienojiet adatu, griežot pulksteņrādītāja virzienā, līdz adata cieši pieguļ šļircei.
- Kad esat gatavs ievadīšanai, noņemiet adatas vāciņu.
- Ievadiet visu devu intramuskulāri.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1507/001
EU/1/20/1507/002
EU/1/20/1507/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 6. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 3. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2022

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.