

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spikevax, süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin (modifitseeritud nukleosiidiga)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mitmeannuseline viaal, mis sisaldab 10 annust, üks annus 0,5 ml või maksimaalselt 20 annust, üks annus 0,25 ml

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 100 mikrogrammi informatsiooni-RNA-d (messenger RNA, mRNA) (pakituna lipiidi SM-102 nanoosakesesse).

Üks annus (0,25 ml) sisaldab 50 mikrogrammi informatsiooni-RNA-d (messenger RNA, mRNA) (pakituna lipiidi SM-102 nanoosakesesse).

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Spikevax on näidustatud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 viirusest põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Esmane vaktsineerimine

12-aastased ja vanemad isikud

Spikevax'i manustatakse kuurina, mis koosneb 2 (kahest) 100 mikrogrammisest annusest (mõlemad 0,5 ml). Teine annus on soovitatav manustada 28 päeva pärast esimest annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tõhustusannus

18-aastased ja vanemad isikud

Spikevax'i tõhususannuse (0,25 ml, mis sisaldab 50 mikrogrammi mRNA-d, mis on pool esmasest annusest) võib 18-aastastele ja vanematele isikutele manustada lihasesiseselt vähemalt 6 kuud pärast teist annust. Otsus, millal ja kellele Spikevax'i kolmas annus manustada, tuleb teha olemas olevate vaktsiini efektiivsuse andmete põhjal, arvestades piiratud ohutusandmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Spikevax'i asendatavus teiste COVID-19 vaktsiinidega esmase vaktsineerimiskuuri lõpetamiseks või tõhususannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) jaoks ei ole tõestatud. Esmase vaktsineerimise lõpule viimiseks peavad ühe vaktsiini Spikevax annuse (0,5 ml, 100 mikrogrammi) saanud isikud saama ka teise vaktsiini Spikevax annuse (0,5 ml, 100 mikrogrammi).

Raske immuunpuudulikkusega 12-aastased ja vanemad isikud

Raske immuunpuudulikkusega isikutele võib kolmanda annuse (0,5 ml, 100 mikrogrammi) manustada vähemalt 28 päeva pärast teist annust (vt lõik 4.4).

Lapsed

Spikevax'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 12 aasta vanustel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse muutmise vajalik.

Manustamisviis

Vaktsiin tuleb manustada intramuskulaarselt. Eelistatud manustamiskoht on õlavarre deltalihas.

Seda vaktsiini ei tohi manustada intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

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

Ettevaatusabinõusid enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Juhiseid vaktsiini sulatamiseks, käitlemiseks ja hävitamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Ülitundlikkus ja anafülaksia

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

Pärast vaktsineerimist on soovitatav hoolikas jälgimine vähemalt 15 minuti jooksul. Isikutele, kellel pärast Spikevax'i esimese annuse manustamist tekkis anafülaksia, ei tohi teist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Pärast Spikevaxiga vaktsineerimist esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk.

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

Olemasolevad andmed viitavad, et vaktsineerimisjärgse müokardiidi ja perikardiidi kulg ei erine üldise müokardiidi või perikardiidi kulust.

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

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

Spikevax'i kolmanda annuse (0,5 ml, 100 mikrogrammi) või tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) manustamise järgset müokardiidi riski ei ole veel kirjeldatud.

Ärevusega seotud reaktsioonid

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

Samaaegne haigus

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

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu ka teisi intramuskulaarselt süstitavaid ravimeid, tuleb Spikevax'i manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad antikoagulantravi või kellel on trombotsütopeenia või muud hüübimishäired (näiteks hemofiilia), sest lihasesisese manustamise järgselt võib neil tekkida verejooks või verevalu.

Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantravi saavatel patsientidel, ei ole vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud. Spikevax'i efektiivsus võib immuunpuudulikkusega isikutel olla väiksem.

Soovitus kaaluda kolmanda annuse (0,5 ml) manustamist raske immuunpuudulikkusega isikutele (vt lõik 4.2) põhineb piiratud seroloogilistel tõenditel, mis on saadud patsientidel, kellel on immuunpuudulikkus pärast soliidorgani siirdamist.

Kaitse kestus

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

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Isikud ei pruugi saavutada täielikku kaitset enne, kui teisest annusest on möödunud 14 päeva. Sarnaselt kõigile vaktsiinidele ei pruugi vaktsineerimine Spikevax'iga anda kaitset kõigile vaktsiini saajatele.

Teadavaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,5 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Spikevax'i samaaegset manustamist muude vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Spikevax'i kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Spikevax'i manustamist raseduse ajal tuleb kaaluda ainult olukorras, kus võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski emale ja lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas Spikevax eritub rinnapiima.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spikevax ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

18-aastased ja vanemad osalejad

Spikevax'i ohutust hinnati käimasolevas III faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud kliinilises uuringus, mis viidi Ameerika Ühendriikides läbi 30 351 vähemalt 18-aastase või vanema osalejaga, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax't (n = 15 185) või platseebot (n = 15 166) (NCT04470427). Vaktsineerimise ajal oli populatsiooni keskmine vanus 52 aastat (vahemik 18...95); 22 831 osalejat (75,2%) olid vanuses 18...64 aastat ja 7520 osalejat (24,8%) olid vanuses 65 aastat ja vanemad.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha valu (92%), väsimus (70%), peavalu (64,7%), lihasevalu (61,5%), liigesevalu (46,4%), külmavärinad (45,4%), iiveldus/oksendamine (23%), aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (19,8%), palavik (15,5%), süstekoha turse (14,7%) ja punetus (10%). Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või mõõduka tugevusega ja kadusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Seoses kõrgema vanusega oli reaktogeensuse esinemus veidi väiksem.

Üldiselt oli teatud kõrvaltoimete esinemus nooremates vanuserühmades suurem: täiskasvanutel vanuses 18...< 65 aastat oli aksillaarpiirkonna turse/valulikkuse, väsimuse, peavalu, lihasevalu, liigesevalu, külmavärinate, iivelduse/oksendamise ja palaviku esinemus suurem kui vanuserühmas

65 aastat ja üle selle. Paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest teatati pärast teist annust sagedamini kui pärast esimest annust.

Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat

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

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

18-aastased ja vanemad osalejad (tõhustusannus)

Spikevax'i tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnati käimasolevas II faasi randomiseeritud, vaatljale pimendatud, platseebokontrolliga annuse kinnitamise uuringus 18-aastastel ja vanematel osalejatel (NCT04405076). Selles uuringus said 198 osalejat kaks vaktsiini Spikevax'i esmast annust (0,5 ml, 100 mikrogrammi 1 kuu järel). Selle uuringu avatud faasis said 167 osalejat ühekordse tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimise teise annuse saamist. Tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) kõrvaltoimete profiil oli sarnane esmase vaktsineerimise teise annuse järgsega.

Kliinilistes uuringutes ja müügiloajärgse kasutamise käigus 12-aastastel ja vanematel isikutel teatatud kõrvaltoimete loend tabelina

All esitatud ohutusprofiil tugineb 30 351 täiskasvanuga vanuses ≥ 18 aastat läbi viidud platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmetele, veel ühele 3726 osalejaga vanuses 12 kuni 17 aastat läbi viidud platseebokontrolliga kliinilisele uuringule ning turuletulekujärgsele kogemusele.

Teatatud kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras (tabel 1).

Tabel 1. Spikevax'i kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel isikutel kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime(d)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Lümfadenopaatia*
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaksia Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Harv	Äge perifeerne näohalvatus** Hüpesteesia

Südame häired	Väga harv	Müokardiit
		Perikardiit
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Teadmata	Multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihasevalu Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha valu Väsimus Külmavärinad Püreaksia Süstekoha turse
	Sage	Süstekoha punetus Süstekoha urtikaaria Süstekoha lööve Hiline süstekoha reaktsioon***
	Aeg-ajalt	Süstekoha kihelus
	Harv	Näoturse****

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

** Ohutuse järelkontrolli perioodil teatasid kolm osalejat Spikevax'i rühmast ja üks osaleja platseeborühmast ägedast perifeersesest näohalvatusest (Belli halvatus). Vaktsiinirühma osalejatel avaldus see 22, 28 ja 32 päeva pärast teist annust.

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

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

Spikevax'i saanud 343 osalejal, kes olid uuringu alguses SARS-CoV-2 seroposiitvused, oli reaktogeensus ja ohutusprofiil võrreldav SARS-CoV-2 seronegatiivsete osalejatega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit

Pärast Spikevaxiga vaktsineerimist on müokardiidi suurenunud risk suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Euroopa kaks suurt farmakoepidemioloogilist uuringut hindasid Spikevaxi teise annuse manustamise järgset suurenunud riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 1,316 (95% usaldusvahemik: 1,299...1,333) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 1,88 (95% usaldusvahemik: 0,956...2,804) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi kaudu ja lisada teatele võimalusel ka partii number.

Ravimiamet

Koduleht: www.ravimiamet.ee

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiin, teised viraalsed vaktsiinid, ATC-kood: J07BX03

Toimemehhanism

Spikevax sisaldab lipiidsetesse nanoosakestesse kapseldatud mRNA-d. mRNA kodeerib täispikka SARS-CoV-2 ogavalku, mida on modifitseeritud 2 proliini asendamisega seitsmevalentse kordusega 1 domeenis (S-2P), mis stabiliseerib ogavalgu fusiooneelsesse konformatsiooni. Pärast intramuskulaarset süsti siseneb lipiidne nanoosake süstekoha ja drenivate lümfisõlmede rakkudesse ja transpordib sedasi mRNA järjestuse rakku, kus see transleeritakse viiruse valgukuks. Organismi viidud mRNA ei sisene rakutuuma ega mõjuta genoomi, on mittereplitseeruv ja ekspresseerub transientselt peamiselt dendriitrakkudes ja subkapsulaarsetes siinuse makrofaagides. Seejärel tuvastavad immuunrakud ekspresseeritud, membraaniga seotud SARS-CoV-2 ogavalgu võõra antigeenina. See kutsub esile nii T-rakulise kui ka B-rakulise vastuse neutraliseerivate antikehade tekkeks, mis omakorda võib toetada COVID-19 vastase kaitse teket.

Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

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

Kokku jälgiti 30 351 uuringus osalejat mediaanperioodil 92 päeva (vahemik 1...122) ning uuriti COVID-19 haiguse esinemist.

Esmase efektiivsusanalüüsi protokoll kohane (*Per Protocol Set*, PPS) populatsioon hõlmas 28 207 uuringus osalejat, kellele manustati kas Spikevax'i (n = 14 134) või platseebot (n = 14 073) ja kellel uuringu alguses oli negatiivne SARS-CoV-2 staatus. Uuringu PPS-populatsioonis oli 47,4% naisi, 52,6% mehi, 79,5% valgenahalisi, 9,7% afroameeriklasi, 4,6% aasia päritolu ja 6,2% muud päritolu. 19,7% uuringus osalejatest oli hispaania või latiino päritolu. Uuringus osalejate vanuse mediaanväärtus oli 53 aastat (vahemik 18...94 aastat). PPS-rühma arvamiseks oli teise annuse (kavandatud päevale 29) manustamise lubatud hälve -7...+14 päeva. 98% vaktsineeritustest said 2. annuse 25 kuni 35 päeva pärast 1. annust (mis vastab 28-päevase intervalli hälbele -3...+7 päeva).

COVID-19 juhtumid kinnitati pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooni (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja kliiniliste otsuste komitee (Clinical Adjudication Committee) kaudu. Vaktsiini üldine efektiivsus ja efektiivsus erinevate vanuserühmade kaupa on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Vaktsiini efektiivsusanalüüs: kinnitatud COVID-19[#], sõltumatu raskusastmest ja algusega vähemalt 14 päeva pärast 2. annust – protokolliga kohane analüüs

Vanuserühm (aastad)	Spikevax			Platseebo			Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)*
	Uuringus osalejad N	COVID-19 juhtumid n	Esmahaigestumus COVID-19 haigusesse 1000 isikuaasta kohta	Uuringus osalejad N	COVID-19 juhtumid n	Esmahaigestumus COVID-19 haigusesse 1000 isikuaasta kohta	
Kokku (≥ 18)	14 134	11	3328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18...< 65	10 551	7	2875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3583	4	4595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65...< 75	2953	4	5586	2864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE; 100)

[#] COVID-19: sümptomaatiline COVID-19 nõuab positiivset RT-PCR tulemust ja vähemalt 2 süsteemset sümptomit või 1 hingamisteede sümptomit. Juhud algusega 14 päeva pärast 2. annust.

* Vaktsiini efektiivsus ja 95% usaldusvahemik (CI) stratifitseeritud Coxi võrdelise riski mudelist

** Usaldusvahemik ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks. Mitmekordseks võrdluseks kohandatud statistiline analüüs teostati vaheanalüüsis väiksema hulga COVID-19 juhtumitega ja tulemusi siin esitatud ei ole.

Kõigi PPS uuringus osalejate vaktsiinirühmas ei teatatud ühestki raske COVID-19 juhust, võrreldes platseeborühma 30 juhuga 185 (16%) hulgas. 30 raske haigusega uuringus osalejast vajas 9 haiglaravi, kellest omakorda kaks vajas intensiivravi. Suurem osa rasketest juhtumitest vastas ainult raske haiguse hapnikuga küllastatuse (SpO₂) kriteeriumile (ruumiõhuga SpO₂ ≤ 93%).

Spikevax'i efektiivsus COVID-19 ennetamisel, sõltumata varasemast SARS-CoV-2 infektsioonist (määratleti uuringu alguses seroloogilise ja ninaneelu tamponiproovi analüüsiga), oli 14 päeva pärast 2. annust 93,6% (95% usaldusvahemik 88,6; 96,45%).

Peale selle näitas efektiivsuse esmase tulemusnäitaja alarühmade analüüs sarnast efektiivsuspunkti hinnangut erineva soo, etnilise päritolu korral ning raske COVID-19 riskiks peetavate kaasuvate haigustega osalejate korral.

Kliiniline efektiivsus noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat

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

Teisene efektiivsusanalüüs koostati 3181 osaleja andmete põhjal, kes said kaks annust kas Spikevax'i (n = 2139) või platseebot (n = 1042) ning kelle SARS-CoV-2 staatus protokollijärgse analüüsi rühmas oli uuringu alguses negatiivne. Demograafilistes andmetes ega varasemate haiguste osas Spikevax'i saajate ja platseebo saajate vahel märkimisväärsed erinevusi ei olnud.

COVID-19 oli määratletud kui sümptomaatiline COVID-19, nõutav oli positiivne RT-PCR-i tulemus ja vähemalt 2 süsteemset sümptomit või 1 hingamisteede sümptom. Juhud algusega 14 päeva pärast 2. annust.

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

Immunogeensus noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat

Mittehalvemuse analüüs, kus hinnati SARS-CoV-2 50% neutraliseerivaid tiitreid ja seroloogilise vastuse määrasid 28 päeva pärast 2. annust, tehti noorukite uuringus protokollijärgses immunogeensusse alarühmas noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat (n = 340) ning täiskasvanute uuringus 18 kuni 25 aasta vanustel osalejatel (n = 296). Uuringu alguses ei olnud osalejatel varasemale SARS-CoV-2 infektsioonile viitavaid immunoloogilisi ega virooloogilisi tõendeid. Neutraliseerivate antikehade tiitrite geomeetiline keskmine määr (GMR) noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat võrreldes 18- kuni 25-aastastega oli 1,08 (95% CI: 0,94; 1,24). Seroloogilise vastuse määra erinevus oli 0,2% (95% CI: -1,8; 2,4). Mittehalvemuse kriteeriumid (95% CI alumine piir GMR-il > 0,67 ja seroloogilise vastuse määra erinevuse 95% CI alumine piir > -10%) täideti.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast tõhustusannuse manustamist (0,25 ml, 50 mikrogrammi)

Spikevax'i tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnati käimasolevas II faasi randomiseeritud, vaatlajale pimendatud, platseebokontrolliga annuse kinnitamise uuringus 18-aastastel ja vanematel osalejatel (NCT04405076). Selles uuringus said 198 osalejat kaks vaktsiini Spikevax esmast annust (0,5 ml, 100 mikrogrammi 1 kuu järel). Selle uuringu avatud faasis said 149 osalejat (protokolli kohaselt) ühekordse tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimise teise annuse saamist. Näidati, et ühekordne tõhustusannus (0,25 ml, 50 mikrogrammi) andis tulemuseks tõhustusannuse eelsete neutraliseerivate antikehade geomeetrilise keskmise suurenemise (GMFR) 12,99 (95% CI: 11,04, 15,29) võrreldes 28 päevaga pärast võimendavat annust. Neutraliseerivate antikehade GMFR oli 28 päeva pärast 2. annust (esmane vaktsineerimine) võrreldes kuni 28 päeva pärast tõhustusannuse manustamist 1,53 (95% CI: 1,32, 1,77).

Eakad

Spikevax'i hinnati 12-aastastel ja vanematel uuringus osalejatel, muu hulgas 3768 uuringus osalejal vanuses 65 aastat ja üle selle. Spikevax'i efektiivsus eakatel (\geq 65-aastased) oli kooskõlas efektiivsusega noorematel (18...64-aastased) täiskasvanud osalejatel.

Lapsed

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

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Üldine toksilisus

Üldise toksilisuse uuringud teostati rottidel (kuni 4 annust üle inimestele mõeldud annuse, üks kord intramuskulaarselt iga 2 nädala järel). Laborianalüüsidest täheldati mööduvat ja pöörduvat süstekoha turset ja erüteemi ja mööduvaid ja pöörduvaid muutuseid (sh eosinofiilide sisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine ja fibrinogeeni sisalduse suurenemine). Tulemused annavad alust arvata, et toksilisuse potentsiaal inimesele on väike.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

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

Reproduktsioonitoksilisus

Arengutoksilisuse uuringutes manustati emastele rottidele intramuskulaarselt neli 0,2 ml vaktsiiniannust, mis sisaldasid ühe Spikevax'i inimannusega samas koguses mRNA-d (100 mcg) ja muid koostisaineid. Neli annust manustati järgmiselt: 28 ja 14 päeva enne paaritumist ja 1. ja 13. gestatsioonipäeval. SARS-CoV-2 antikehareaktsioonid esinesid emasloomadel paaritumiseelsest ajast kuni uuringu lõpuni 21. laktatsioonipäeval, samuti lootes ja järglastes. Emaste rottide fertiilsuse, tiinuse, embrüo-loote või järglaste arengu ja sünnijärgse arengu puhul vaktsiiniga seotud kahjulikke kõrvaltoimeid ei täheldatud. Puuduvad andmed vaktsiini Spikevax platsenta läbimise ja piimaga eritumise kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lipiid SM-102 (heptadekaan-9-üül 8-{{(2-hüdroksüetüül)[6-okso-6-(undetsüüloksi)heksüül]amino}oktanoaat)

Kolesterool

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

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

Trometamiin

Trometamiinvesinikkloriid

Äädikhape

Naatriumatsetaattri hüdraat

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjendada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

9 kuud temperatuuril -25 °C...-15 °C.

Vaktsiini võib säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult maksimaalselt 30 päeva. Selles ajavahemikus tohib seda transportida kuni 12 tunni jooksul.

Pärast sulatamist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Vaktsiini võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril 8 °C kuni 25 °C kuni 24 tundi.

Punkteeritud viaal

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 19 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...25 °C (lubatud 30-päevase kasutusperioodi jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 24 tundi

temperatuuril 8 °C kuni 25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui vaktsiini ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas, temperatuuril –25 °C kuni –15 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte säilitada temperatuuril alla –50 °C.

Säilitamise tingimusi pärast sulatamist ja esmast avamist vt lõigust 6.3.

Sulatatud vaktsiinide transport vedelas olekus temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Kui transport temperatuuril –50 °C kuni –15 °C ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut viaali sulatatud, vedelas olekus vaktsiiniga transportida kuni 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C (30-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C). Kui vaktsiinid on kord sulatatud ja vedelas olekus transporditud temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, ei tohi vaktsiine uuesti külmutada ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml dispersioon viaalis (1. tüüpi klaas või 1. tüübiga samaväärne klaas), millel on punnkork (klorobutüülkummi) ja eemaldatava plastkattega alumiiniumümbris.

Iga viaal sisaldab 5 ml.

Pakendi suurus: 10 mitmeannuselise viaali

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Vaktsiin on pärast sulatamist kasutamiseks valmis.

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

Spikevax'i viaalid on mitmeannuselised.

Igast viaalist võib võtta kümme (10) annust (0,5 ml) või maksimaalselt kaksikümmend (20) annust (0,25 ml).

Eelistatav on punkteerida korki iga kord erinevast kohast. Ärge punkteerige viaali üle 20 korra.

Iga viaal sisaldab liiga, et tagada 10 annuse manustamine, iga annus 0,5 ml või maksimaalselt 20 annust, iga annus 0,25 ml.

Sulatatud viaale ja täidetud süstlaid võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Külmutatult säilitamine

Hoida sügavkülmas, temperatuuril
–25 °C kuni –15 °C.

Mitte säilitada temperatuuril alla –50 °C
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.



Sulatage iga viaal enne kasutamist

Viaali kujutised on ainult illustratiivsed

2 tundi ja 30 minutit külmkapis

2 kuni 8 °C
(30-päevase
kõlblikkusaja jooksul
temperatuuril
2 °C kuni 8 °C)



VÕI

1 tund toatemperatuuril

15 kuni 25 °C



Laske viaalil 15 minutit enne manustamist
toatemperatuuril seista

Juhised pärast sulatamist

Punkteerimata viaal

Maksimaalsed ajad

30
päeva

Külmkapis

2 kuni 8 °C

24
tundi

Hoida jahedas või
toatemperatuuril

8 kuni 25 °C



Pärast esimese annuse võtmist

Maksimaalne aeg

19
tundi

Külmkapis või
toatemperatuuril

Viaali tuleb hoida temperatuuril 2 kuni
25 °C. Märkida hävitamise kuupäev
ja kellaeg viaali etiketil

Visake punkteeritud viaal ära 19 tunni
pärast.



Iga vaktsiiniannuse viaalist väljatõmbamiseks ja süstimiseks kasutage uut steriilset nõela ja süstalt, et vältida nakkustekitajate ülekannet ühelt inimeselt teisele.

Süstlas olev annus tuleb kohe ära kasutada.

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

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

ÄRGE KUNAGI sulatatud vaktsiini uuesti külmutage

Manustamine

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

Enne süstimist kontrollige iga annust, et:

veenduda, et vedelik on nii viaalis kui ka süstlas valge kuni valkjās

veenduda, et süstlas on õige kogus

Vaktsiin võib sisaldada ravimist tulenevaid väikseid valgeid või läbipaistvaid tahkeid osakesi.

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



7. MÜÜGILOA HOIDJA

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Monte Esquinza 30
28010 Madrid
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1507/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6. jaanuar 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4 oktoober 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

12/2021

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