

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija užpildytame švirkšte
 COVID-19 iRNR vakcina (modifikuotais nukleozidais)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 lentelė. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Stiprumas	Talpyklė	Dozė (-ės)	Dozės sudėtis
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija	Daugiadozis 2,5 ml flakonas (mėlynu nuplėšiamu dangteliu)	5 dozės po 0,5 ml	
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija	Vienadozis 0,5 ml flakonas (mėlynu nuplėšiamu dangteliu)	1 0,5 ml dozė Tik vienkartiniam naudojimui.	Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 25 mikrogramai elasomerano ir 25 mikrogramai davesomerano, COVID-19 iRNR vakcinos (įterptos į lipidines nanodaleles).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija užpildytame švirkšte	Užpildytas švirkštas	1 0,5 ml dozė Tik vienkartiniam naudojimui.	

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

Davesomeranas yra viengrandė informacinė RNR (iRNR) su kepurintu 5' galu, pagaminta taikant beląstelinę *in vitro* transkripciją nuo atitinkamų DNR šablonų, koduojanti SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) viruso spyglio (S) baltymą. SARS-CoV-2 Omicron atmainos BA.4 ir BA.5 potipių S baltymai yra identiški.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė dispersija

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skirta aktyviai 12 metų ir vyresnių asmenų, kurie anksčiau buvo skiepyti bent pradiniu vakcinacijos nuo COVID-19 kursu, imunizacijai siekiant išvengti COVID-19 ligos, sukeltos SARS-CoV-2 viruso (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Ši vakcina turi būti vartojama remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozė yra 0,5 ml, ji suleidžiama į raumenis.

Tarp Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ir paskutinės COVID-19 vakcinacijos dozės suleidimo turi būti mažiausiai 3 mėnesių intervalas.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skirta tik asmenims, kurie anksčiau buvo skiepyti bent pradiniu vakcinacijos nuo COVID-19 kursu.

Išsami informacija apie pradinį vakcinacijos kursą 12 metų ir vyresniems asmenims pateikta Spikevax 0,2 mg/ml injekcinės dispersijos preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 12 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyvi asmenys

Senyviems (≥65 metų) asmenims dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

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

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

Vakcinacijos negalima maišyti tame pačiame švirkšte su kitomis vakcinomis ar vaistinėmis preparatais.

Apie atsargumo priemones, kurių reikia imtis prieš suleidžiant vakciną, žr. 4.4 skyrių.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Padidėjęs jautrumas ir anafilaksija

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

Po vakcinacijos paskiepytuosius rekomenduojama atidžiai stebėti bent 15 minučių. Jeigu po ankstesnės Spikevax (original) dozės pasireiškė anafilaksija, paskesnių Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 dozių leisti negalima.

Miokarditas ir perikarditas

Po vakcinacijos Spikevax (original) yra padidėjusi miokardito ir perikardito rizika.

Šios būklės gali išsivystyti per kelias dienas po vakcinacijos ir dažniausiai pasireiškė per 14 dienų po jos. Jos dažniau pasireiškė po antros dozės, palyginti su pirmąja, ir dažniau – jaunesniems vyrams (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad antrosios ir trečiosios dozės rizikos pobūdis yra panašus.

Turimi duomenys leidžia manyti, kad po vakcinacijos pasireiškiančio miokardito ir perikardito eiga nesiskiria nuo įprastinio miokardito ir perikardito eigos.

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

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

Su nerimu susijusios reakcijos

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

Gretutinė liga

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

Trombocitopenija ir kraujo krešėjimo sutrikimai

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

Kapiliarų pralaidumo sindromo paūmėjimai

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

Asmenys, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 veiksmingumas ir saugumas asmenims, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi, įskaitant tuos, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, nevertinti. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 asmenims, kurių imuninė sistema yra susilpnėjusi, gali būti mažiau veiksminga.

Apsaugos trukmė

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

Vakcinės veiksmingumo apribojimai

Kaip ir skiepijant kitomis vakcinomis, skiepijimas Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 gali neapsaugoti visų ja paskiepytųjų.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Natris

Šios vakcinės 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vartojimas kartu su kitomis vakcinomis netirtas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vartojimą nėštumo metu kol kas nėra.

Tačiau daug duomenų apie nėščias moteris, paskiepytas Spikevax (original) antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, nepageidaujamo nėštumo baigčių padažnėjimo nerodo. Nėštumo baigčių po paskiepijimo pirmąjį trimestrą duomenys šiuo metu riboti, tačiau padidėjusios persileidimų rizikos nenustatyta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Kadangi skirtumai tarp šių vaistinių preparatų yra susiję tik su spygliu baltymo seka ir kliniškai reikšmingų reaktogeniškumo skirtumų nėra, Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-5 galima skiepyti nėštumo metu.

Žindymas

Duomenų apie Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vartojimą žindymo metu kol kas nėra.

Tačiau poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė vakcinės ekspozicija žindymams motinoms nežymi. Moterų, žindžiusių po paskiepijimo Spikevax (original), duomenys nepageidaujamo poveikio rizikos naujagimiams / kūdikiams nerodo. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 galima skiepyti žindymo metu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kurie nepageidaujamo poveikio reiškiniai, paminėti 4.8 skyriuje, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

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

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

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

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

12–17 metų paaugliai

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

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

Šis tyrimas perėjo į atvirą 2/3 fazės tyrimą, kurio metu 1 346 12–17 metų amžiaus dalyviai gavo stiprinamąją Spikevax dozę praėjus ne mažiau kaip 5 mėnesiams po antrosios pradinės serijos dozės. Atvirojoje tyrimo dalyje papildomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

6–11 metų amžiaus vaikai

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

bent viena dozė (0,25 ml) Spikevax (original) (n = 3 012) arba placebo (n = 1 004). 1-ojoje dalyje dalyvavę tiriamieji 2-ojoje dalyje nedalyvavo. Tiek Spikevax (original), tiek placebo vartojusių tiriamųjų asmenų demografiniai duomenys buvo panašūs.

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

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

Nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus vaikai

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

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

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

Nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip, kaip nurodyta toliau.

Labai dažnas ($\geq 1/10$)
 Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
 Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
 Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
 Labai retas ($< 1/10\ 000$)
 Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka (2 lentelė).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaikams ir 6 mėnesių ir vyresniems asmenims Spikevax (original) klinikinių tyrimų metu ir po vakcinos registracijos

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

	Dažnis nežinomas	Ekstensyvus vakcinuotos galūnės patinimas
--	------------------	---

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

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

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

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

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

Dauguma atvejų buvo nesunkūs ir laikini.

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

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

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

Suaugusieji (stiprinamoji dozė)

Spikevax (original) stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas vertinami tebevykstančiame 2 fazės atsitiktinių imčių stebėjimo koduotame placebo kontroliuojamame dozės patvirtinimo tyrime su 18 metų ir vyresniais tiriamaisiais (NCT04405076). Šiame tyrime 198 tiriamiesiems suleista po dvi dozės (0,5 ml, 100 mikrogramų; 1 mėnesio intervalu) pradinės serijos Spikevax (original) vakcinos. Šio tyrimo atvirojoje fazėje 167 tiriamiesiems suleista po vieną stiprinamąją dozę (0,25 ml, 50 mikrogramų), praėjus bent 6 mėnesiams po pradinės serijos antrosios dozės suleidimo. Pagal atliktas apklausas stiprinamosios dozės (0,25 ml, 50 mikrogramų) nepageidaujamų reakcijų duomenys buvo panašūs į buvusius po pradinės serijos antrosios dozės suleidimo.

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

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 reaktogeniškumo savybės buvo panašios į Spikevax (original) stiprinamosios dozės, suleistos kaip antra stiprinamoji dozė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis po imunizacijos Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 taip pat buvo panašus arba mažesnis, palyginti su pirmąja stiprinamąja Spikevax (original) doze (50 mikrogramų) ir su antrąja Spikevax (original) pradinės serijos doze (100 mikrogramų). Naujų saugumo signalų nenustatyta.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Miokarditas

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

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

Lietuva

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos

Tel.: 8 800 73568

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

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

Pranešimo forma skelbiama

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcina, kitos virusinės vakcinos, ATC kodas – J07BX03.

Veikimo mechanizmas

Spikevax (elasomerano) ir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomerano / imelasomerano) sudėtyje yra iRNR, įterpta į lipidines nanodaleles. iRNR koduoja viso ilgio SARS-CoV-2 spyglio baltymą, modifikuotą 2 prolinu pakeitimais heptadinio pasikartojimo 1 domene (S-2P), kad spyglio (angl. *spike*) baltymas būtų stabilizuotas prefuzinėje konformacijoje. Po injekcijos į raumenis ląstelės injekcijos vietoje ir drenuojantys limfmazgiai absorbuoja lipidų nanodalelę, taip iRNR seka veiksmingai pernešama į ląsteles, kad galėtų įvykti transliacija į viruso baltymą. Absorbuota iRNR nepatenka į ląstelės branduolį ir nesąveikauja su genomu, nesireplikuoja, o yra dinamiškai ekspresuojama, daugiausia veikiant dendritinėms ląstelėms ir subkapsuliniais sinusų makrofagams. Ekspresuotą su membrana susijungusį SARS-CoV-2 spyglio baltymą imuninės ląstelės atpažįsta kaip svetimą antigeną. Tai sukelia T ir B limfocitų atsaką, lemiantį neutralizuojančių antikūnų generavimą; tai gali padėti apsaugoti nuo COVID-19. iRNR modifikuotais nukleozidais, naudojama vakcinoje Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeranas / davesomeranas), yra lipidų dalelėse, kurios leidžia pernešti iRNR modifikuotais nukleozidais į šeiminko ląsteles, kad galėtų vykti SARS-CoV-2 S antigeno raiška. Vakcina sukelia imuninį atsaką į S antigeną, kuris saugo nuo COVID-19.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

Tyrimo P205 G dalyje buvo vertinamas Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas, kai ši vakcina buvo skiriama kaip antroji stiprinamoji dozė suaugusiesiems, kuriems anksčiau suleistos Spikevax (original) dvi (2) pradinės serijos dozės (100 mikrogramų) ir Spikevax (original) (50 mikrogramų) stiprinamoji dozė bent 3 mėnesiai iki įtraukimo į tyrimą. P205 F dalyje tiriamiesiems suleista Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 mikrogramai / 25 mikrogramai) antra stiprinamoji dozė, o G dalies grupė naudojama kaip tyrimo viduje esanti nevienalaikė lyginamoji grupė su Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 grupe.

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

Apskaičiuotieji 29-osios dienos neutralizuojančių antikūnų prieš Omicron, BA.1 TGV buvo 2 479,9 (2 264,5, 2 715,8) ir 1 421,2 (1 283,0, 1 574,4) atitinkamai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ir Spikevax (original) stiprinamosios dozės grupėse, o GVS (97,5 % PI) buvo 1,75 (1,49, 2,04), kuris atitiko iš anksto nustatytą pranašumo kriterijų (PI apatinė riba > 1).

Klinikinis veiksmingumas suaugusiesiems

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

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

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

COVID-19 atvejai buvo patvirtinti atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT PGR) tyrimu, atvejus taip pat patvirtino Klinikinio vertinimo komitetas. Bendras vakcinų veiksmingumas ir veiksmingumas pagal pagrindines amžiaus grupes pateiktas 3 lentelėje.

3 lentelė. Vakcinų veiksmingumo analizė: patvirtinta COVID-19[#] nepriklausomai nuo sunkumo, prasidėjusi praėjus 14 dienų po 2-osios dozės – protokolo reikalavimus atitinkanti grupė

	Spikevax (original)	Placebas	Vakcinų
--	---------------------	----------	---------

Amžiaus grupė (metai)	Tiriamieji N	COVID-19 atvejai n	COVID-19 sergamumo rodiklis 1 000-iai asmens metų	Tiriamieji N	COVID-19 atvejai n	COVID-19 sergamumo rodiklis 1 000-iai asmens metų	Veiksmingumas, % (95 % PI)*
Iš viso (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
Nuo 18 iki <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
Nuo ≥65 iki <75	2 953	4	5,586	2 864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

COVID-19: simptominė COVID-19, kuri turi būti patvirtinta teigiamu AT-PGR rezultatu ir turi pasireikšti bent 2 sisteminiai simptomai arba 1 kvėpavimo simptomas. Atvejai, prasidėję praėjus 14 dienų po 2-osios dozės.

* Vakcinės veiksmingumas ir 95 % pasikliautinimo intervalas (PI) pagal stratifikuotą Cox proporcinį rizikos modelį

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

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

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

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

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

Spikevax stiprinamosios dozės saugumas, reaktogeniškumas ir imunogeniškumas vertinami tebevykstančiame 2 fazės atsitiktinių imčių stebėtoji koduotame placebo kontroliuojamame dozės patvirtinimo tyrime su 18 metų ir vyresniais dalyviais (NCT04405076). Šiame tyrime 198 tiriamiesiems buvo suleistos dvi dozės (0,5 ml, 100 mikrogramų; 1 mėnesio intervalu) pradinės serijos Spikevax vakcinės. Atvirojoje fazėje 149 tiriamiesiems (protokolinė aibė) buvo suleista viena stiprinamoji dozė (0,25 ml, 50 mikrogramų), praėjus bent 6 mėnesiams po pradinės serijos antrosios dozės suleidimo. Buvo įrodyta, kad viena stiprinamoji dozė (0,25 ml, 50 mikrogramų) neutralizuojančiųjų antikūnų kiekio geometrinio vidurkio kartinis padidėjimas (GVKP) yra 12,99 karto (95 PI: 11,04, 15,29), lyginant jų kiekį prieš stiprinamosios dozės suleidimą su kiekiu praėjus 28 dienoms po stiprinamosios dozės suleidimo. Lyginant situaciją praėjus 28 dienoms po 2 dozės (pradinė serija) su situacija praėjus 28 dienoms po stiprinamosios dozės suleidimo, neutralizuojančiųjų antikūnų GVKP buvo 1,53 (95 % PI: 1,32, 1,77).

Suaugusiųjų imunogeniškumas po stiprinamosios dozės, kai pradinis skiepijimas atliktas kita registruota COVID-19 vakcina

Skiepijimo stiprinamąją Spikevax dozę po pirminio skiepijimo įvairiomis vakcinomis saugumas ir imunogeniškumas tirti tyrėjo inicijuotu tyrimu su 154 tiriamaisiais. Minimalus laiko intervalas tarp pradinės serijos vektorine arba RNR COVID-19 vakcina ir stiprinamosios injekcijos naudojant Spikevax buvo 12 savaičių (intervalas: nuo 12 iki 20,9 savaičių). Kaip stiprinamoji leista 100 mikrogramų dozė. Neutralizuojančiųjų antikūnų titrai, išmatuoti pseudovirusų neutralizacijos tyrimu, vertinti 1-ąją dieną

prieš skiepijant ir 15-ąją bei 29-ąją parą po stiprinamosios dozės suleidimo. Stiprinamasis atsakas nustatytas, nepriklausomai nuo pradinio skiepijimo.

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

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

COV-BOOST yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, 2-osios fazės, tyrėjų inicijuotas skiepijimo trečiąja stiprinamąja doze nuo COVID-19 tyrimas, skirtas išsamiam imunologiniam poveikiui ištirti. Jame dalyvavo 30 metų arba vyresni tiriamieji, kurių fizinė sveikata buvo gera (leista dalyvauti sergantiems lengvomis arba vidutinio sunkumo gerai kontroliuojamomis gretutinėmis ligomis). Tiriamieji buvo skiepyti dviem Pfizer–BioNTech arba Oxford–AstraZeneca dozėmis (pirmoji dozė suleista 2020 m. gruodžio mėn., 2021 m. sausio mėn. arba 2021 m. vasario mėn.), o po antrosios dozės suleidimo iki įtraukimo į tyrimą metu buvo praėjusios bent 84 paros. Spikevax sustiprino antikūnų ir neutralizuojamąjį atsakus bei buvo gerai toleruota, nepriklausomai nuo to, kokia vakcina vartota pradinei serijai. Kaip stiprinamoji leista 100 mikrogramų dozė. Neutralizuojančių antikūnų titrai, išmatuoti pseudovirusų neutralizacijos tyrimu, vertinti 28-ąją parą po stiprinamosios dozės suleidimo.

Neutralizuojantieji antikūnai prieš B.1.617.2 (delta) atmainą prieš stiprinamąją dozę ir po jos suaugusiesiems

Pseudovirusų neutralizacijos (PsVN) tyrimo prieš B.1.617.2 (delta) atmainą rezultatai, nustatyti prieš stiprinamąją dozę ir 29-ąją parą po stiprinamosios dozės suleidimo, parodė, kad suleidus stiprinamąją Spikevax dozę (0,25 ml, 50 mikrogramų) suaugusiesiems neutralizuojančių antikūnų prieš delta atmainą titras padidėjo 17 kartų, palyginti su koncentracija prieš suleidžiant stiprinamąją dozę (GVKP = 17,28; 95 % PI: 14,38; 20,77; n = 295).

Klinikinis veiksmingumas 12–17 metų paaugliams

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

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

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

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

Imunogeniškumas 12–17 metų paaugliams po vakcinavimo pradiniu Spikevax kursu

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

geometrinių vidurkių santykis (GVS), palyginus su šiuo rodikliu 18–25 metų asmenimis, buvo 1,08 (95 % PI: 0,94, 1,24). Serologinio atsako dažnio skirtumas buvo 0,2 % (95 % PI: –1,8, 2,4). Buvo pasiekti ne prastesnio poveikio kriterijai (GVS rodmenis 95 % PI apatinė riba > 0,67 ir serologinio atsako dažnio skirtumo 95 % PI apatinė riba > –10 %).

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

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

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

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

257 dalyviams nAb KGV prieš stiprinamąją dozę (stiprinamosios dozės 1-ąją dieną) buvo 400,4 (95 % PI: 370,0, 433,4); 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės KGV buvo 7172,0 (95 % PI: 6610,4, 7781,4). 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės KGV padidėjo maždaug 18 kartų, palyginti su KGV prieš stiprinamąją dozę, o tai rodo stiprinamosios dozės veiksmingumą paaugliams. SAD buvo 100 (95 % PI: 98,6, 100,0).

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

Klinikinis veiksmingumas 6–11 metų amžiaus vaikams

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

Antrinė veiksmingumo analizė, skirta patvirtintiems COVID-19 atvejams įvertinti, atlikta su 3 497 protokolo reikalavimus atitinkančios grupės tiriamųjų duomenimis, gautais iki duomenų rinkimo pabaigos 2021 m. lapkričio 10 d. Šiems tiriamiesiems suleista po dvi Spikevax (n = 2 644; 0,25 ml 0-ini

ir 1-ąjį mėnesiais) arba placebo (n = 853) dozės ir jų SARS-CoV-2 tyrimo rezultatai pradinio vertinimo metu buvo neigiami. Spikevax ir placebo vartoję dalyviai neturėjo žymesnių demografinių skirtumų.

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

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

Imunogeniškumas 6–11 metų amžiaus vaikams

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

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

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

Atvirajame šio tyrimo etape 6–11 metų amžiaus dalyviai gavo vieną stiprinamąją dozę praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po pradinės serijos užbaigimo (dvi dozės 1 mėnesio intervalu). Pirminės imunogeniškumo analizės populiaciją sudarė 95 dalyviai 6–11 metų amžiaus grupėje, gavę stiprinamąją dozę, ir atsitiktinai pasirinktas 295 dalyvių pogrupis iš jaunų suaugusiųjų tyrimo, kuris prieš tai baigė pirminę dviejų Spikevax dozių su vieno mėnesio intervalu skiepijimo seriją. Abi į analizuojamąją populiaciją įtrauktų dalyvių grupės neturėjo serologinių ar virusologinių SARS-CoV-2 infekcijos įrodymų atitinkamai prieš pirmąją pradinės serijos dozę ir prieš sustiprinančiąją dozę.

95 dalyvių KGV 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės buvo 5847,5 (95 % PI: 4999,6, 6839,1). SAD buvo 100 (95 % PI: 95,9, 100,0). Buvo lyginamas 6–11 metų amžiaus vaikų grupės, kurioje prieš skiepijimą SARS-CoV-2 buvo neigiamas, serumo nAb kiekis imunogeniškumo protokolinėje aibėje su jaunų suaugusiųjų (18–25 metų amžiaus) serumo nAb kiekiais. GVS 29-ąją dieną po stiprinamosios dozės, lyginant su 57-osios dienos KGV jaunų suaugusiųjų grupėje, buvo 4,2 (95 % PI: [3,5, 5,0]), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (t. y. apatinė 95 % PI riba > 0,667); SAD skirtumas buvo 0,7 % (95 % PI: -3,5, 2,4), t. y. atitiko ne prastesnės sėkmės kriterijus (serologinio atsako dažnio skirtumo apatinė 95 % PI riba > -10 %).

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

Neutralizuojantieji antikūnai prieš B.1.617.2 (delta) atmainą 6–11 metų amžiaus vaikams

Tebevykstančio pediatriinio tyrimo metu protokolo reikalavimus atitinkančio imunogeniškumo pogrupio tiriamųjų serumo mėginiai (n = 134) paimti pradinio vertinimo metu ir 57-ąją parą bei ištirti PsVN tyrimu, atsižvelgiant į B.1.617.2 (delta) atmainą.

Delta atmainos GVKP 6–11 metų amžiaus vaikams nuo pradinio vertinimo iki 57-osios paros buvo 81,77 (95 % PI: 70,38; 95,00) (matuota PsVN tyrimu). Be to, 99,3 % vaikų atitiko serologinio atsako apibūdinimą.

Klinikinis veiksmingumas nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus vaikams

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

Aprašomoji veiksmingumo analizė, vertinant patvirtintus COVID-19 atvejus, sukauptus iki duomenų rinkimo pabaigos 2022 m. vasario 21 d., buvo atlikta 5 476 tiriamiesiems nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus, kuriems suleistos dvi Spikevax (n = 4 105) arba placebo (n = 1 371) dozės (0-inį ir 1-ąjį mėnesiais) ir kurių SARS-CoV-2 tyrimo rezultatas pradinio vertinimo metu buvo neigiamas (vadinama veiksmingumo protokoline aibe). Spikevax ir placebo vartoję tiriamieji neturėjo žymesnių demografinių skirtumų.

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

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

Vakcinės veiksmingumas (VV) 2-ojoje dalyje, skirtoje veiksmingumo protokolinei aibei, sudarytai iš COVID-19 atvejų praėjus 14 ar daugiau dienų po 2-osios dozės suleidimo, taikant „COVID-19 P301 atvejų apibrėžtį“ (t. y. apibrėžtį, naudotą pagrindiniame suaugusiųjų veiksmingumo tyrime), buvo 36,8 % (95 % PI: 12,5, 54,0) 2–5 metų amžiaus vaikams ir 50,6 % (95 % PI: 21,4, 68,6) 6–23 mėnesių amžiaus vaikams.

Imunogeniškumas nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus vaikams

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

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

Taigi iš anksto nustatyti pirminio imunogeniškumo tikslo sėkmės kriterijai buvo pasiekti abiejose amžiaus grupėse, todėl galima daryti išvadą, kad 25 mikrogramų vakcina yra veiksminga tiek 2–5 metų amžiaus vaikams, tiek 6–23 mėnesių kūdikiams ir mažiems vaikams (4 ir 5 lentelės).

4 lentelė. Koncentracijos geometrinio vidurkio santykio ir serologinio atsako dažnio suvestinė – 6–23 mėnesių amžiaus asmenų palyginimas su 18–25 metų amžiaus tiriamaisiais – imunogeniškumo protokolinė aibė

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

KGV = koncentracijos geometrinis vidurkis

n = tiriamųjų, kurių duomenų netrūko, skaičius tyrimo pradžioje ir 57 dieną

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

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

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

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

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

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

5 lentelė. Koncentracijos geometrinio vidurkio santykio ir serologinio atsako dažnio suvestinė – 2–5 metų amžiaus asmenų palyginimas su 18–25 metų amžiaus tiriamaisiais – imunogeniškumo protokolinė aibė

		Nuo 2 metų iki 5 metų n = 264	Nuo 18 metų iki 25 metų n = 291	2–5 metų / 18–25 metų	
Tyrimas	Laiko taškas	KGV (95 % PI)*	KGV (95 % PI)*	KGV santykis (95 % PI) ^a	Ne prastesnio rezultato tikslas pasiektas (T/N) ^b
		1 410,0 (1 273,8, 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5, 1 532,1)	1,0 (0,9, 1,2)	

SARS-CoV-2 neutralizacijos tyrimas ^c	28 dienos po 2 dozės	Serologinis atsakas	Serologinis atsakas	Serologinio atsako dažnio skirtumas %	T
		% (95 % PI) ^d	% (95 % PI) ^d	(95 % PI) ^e	
		98,9 (96,7, 99,8)	99,3 (97,5, 99,9)	-0,4 (-2,7, 1,5)	

KGV = koncentracijos geometrinis vidurkis

n = tiriamųjų, kurių duomenų netrūko, skaičius tyrimo pradžioje ir 57 dieną

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

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

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

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

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

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

Senyvi asmenys

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtinai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Bendrasis toksiškumas

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

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

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

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant toksinio poveikio vystymuisi tyrimą, žiurkių patelėms į raumenis keturis kartus buvo suleista po 0,2 ml vakcinos, turinčios tą patį kiekį iRNR (100 mikrogramų) ir kitų sudedamųjų dalių, įeinančių į vieną Spikevax (original) žmogui skirtą dozę: 28 ir 14 dienų iki poravimosi bei 1-ą ir 13-ą vaikingumo dienomis. SARS-CoV-2 antikūnų atsakas patelėms išliko nuo laikotarpio prieš poravimąsi iki tyrimo pabaigos 21-ą žindymo parą, ir toks atsakas taip pat nustatytas vaisiams bei jaunikliams. Su vakcina susijusio nepageidaujamo poveikio patelių vislumui, vaikingumui, embriono, vaisiaus ar jauniklių vystymuisi ar postnataliniam vystymuisi nenustatyta. Duomenų apie Spikevax (original) vakcinos perdavimą per placentą arba patekimą į pieną nėra.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

Cholesterolis

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

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

Trometamolis

Trometamolio hidrochloridas

Acto rūgštis

Natrio acetatas trihidratas

Sacharozė

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais arba skiesti.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas daugiadozės flakonas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija)

9 mėnesiai laikant nuo -50° iki -15° °C temperatūroje.

Per 9 mėnesių laikotarpį, išėmus iš šaldiklio, neatidarytame flakone vakciną galima ne daugiau kaip 30 dienų laikyti šaldytuve 2° C – 8° C temperatūroje, apsaugotą nuo šviesos. Šiuo laikotarpiu 12 valandų gali būti skirta transportavimui 2° C – 8° C temperatūroje (žr. 6.4 skyrių).

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

Atšildytos vakcinos negalima pakartotinai užšaldyti.

Išėmus iš šaldytuvo, neatidarytame flakone vakciną galima laikyti 8 °C – 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.

Pradurti daugiadoziai flakonai (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija)

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

Neatidarytas vienadozis flakonas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija)

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

9 mėnesių laikotarpiu, išėmus iš šaldiklio, vienadozius flakonus galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, saugant nuo šviesos, ne ilgiau kaip 30 dienų. Šiuo laikotarpiu vienadozius flakonus galima transportuoti iki 12 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (žr. 6.4 skyrių).

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

Atšildytos vakcinės negalima pakartotinai užšaldyti.

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

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

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

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

Atšildytos vakcinės negalima pakartotinai užšaldyti.

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija (daugiadoziai flakonai)

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

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vakcina būtų apsaugota nuo šviesos.

Kaip laikyti atšildžius, žr. 6.3 skyriuje.

Apie daugiadozių flakonų laikymo sąlygas po pirmojo atidarymo žr. 6.3 skyrių.

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

Jeigu transportuoti nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje neįmanoma, turimi duomenys rodo, kad vieną arba daugiau atšildytų flakonų su skysto būvio vakcina galima transportuoti iki 12 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (30 dienų arba 14 dienų galiojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje). Atšildžius ir transportavus skysto būvio vakciną 2 °C – 8 °C temperatūroje flakonų nebegalima pakartotinai užšaldyti ir jie turi būti laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje iki panaudojimo.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija (vienadoziai flakonai)

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

Vienadožį flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vakcina būtų apsaugota nuo šviesos.

Apie laikymo sąlygas po atšildymo žr. 6.3 skyrių.

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

Jeigu transportuoti nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje neįmanoma, turimi duomenys rodo, kad vieną arba daugiau atšildytų vienadozių flakonų su skysto būvio vakcina galima transportuoti iki 12 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (30 dienų arba 14 dienų galiojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje). Atšildžius ir transportavus skysto būvio vakciną 2 °C – 8 °C temperatūroje, vienadozių flakonų nebegalima pakartotinai užšaldyti ir jie turi būti laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje iki panaudojimo.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

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

Užpildytą švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vakcina būtų apsaugota nuo šviesos.

Apie laikymo sąlygas po atšildymo žr. 6.3 skyrių.

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

Jeigu transportuoti nuo –50 °C iki –15 °C temperatūroje neįmanoma, turimi duomenys rodo, kad vieną arba daugiau atšildytų užpildytų švirkštų su skysto būvio vakcina galima transportuoti iki 12 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje (30 dienų arba 14 dienų galiojimo laikotarpiu atitinkamai 2 °C – 8 °C temperatūroje). Atšildžius ir transportavus skysto būvio vakciną 2 °C – 8 °C temperatūroje, užpildytų švirkštų nebegalima pakartotinai užšaldyti ir jie turi būti laikomi 2 °C – 8 °C temperatūroje iki panaudojimo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija (daugiadoziai flakonai)

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

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija (vienadoziai flakonai)

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

Pakuotės dydis: 10 vienadozių flakonų. Kiekviename flakone yra 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

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

Užpildyti švirkštai tiekiami supakuoti į 5 skaidrias lizdines plokšteles; kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 2 užpildytus švirkštus.

Pakuotės dydis: 10 užpildytų švirkštų. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogramų / 50 mikrogramų)/ml injekcinė dispersija (daugiadoziai flakonai)

Atšildžius vakciną galima vartoti.

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

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

Kamštį geriausia kaskart pradurti vis kitoje vietoje.

Kiekviename daugiadoziame flakone yra papildomas atsarginis kiekis, skirtas užtikrinti, kad būtų galima suleisti 5 dozes po 0,5 ml.

Prieš naudodami atšildykite kiekvieną daugiadozį flakoną vadovaudamiesi toliau pateiktomis instrukcijomis (6 lentelė). Kuomet flakonas atšildomas šaldytuve, prieš injekciją maždaug 15 minučių jį palaikykite kambario temperatūroje.

6 lentelė. Daugiadozių flakonų atšildymo prieš naudojimą instrukcijos

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

Nurodymai po atšildymo

Nepradurtas flakonas

Maksimali trukmė


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

24 val. Vėsioje vietoje, ne aukštesnėje nei kambario temperatūroje nuo 8 °C iki 25 °C

ARBA

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

24 val. Vėsioje vietoje, ne aukštesnėje nei kambario temperatūroje nuo 8 °C iki 25 °C




Ištraukus pirmąją dozę

Maksimali trukmė

19 val. Šaldytuve arba kambario temperatūroje

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



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

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

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

NEGALIMA vėl užšaldyti atšildytos vakcinos

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija (vienadoziai flakonai)

Atšildyta vakcina yra paruošta naudoti.

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

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

Prieš naudodami atšildykite kiekvieną vienadožį flakoną vadovaudamiesi toliau pateiktomis instrukcijomis. Kiekvieną vienadožį flakoną arba dėžutę su 10 flakonų galima atšildyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (7 lentelė). Kuomet flakonas yra atšildomas šaldytuve, prieš injekciją maždaug 15 minučių jį palaikykite kambario temperatūroje.

7 lentelė. Vienadožių flakonų ir kartoninių dėžučių atšildymo prieš naudojimą instrukcijos

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

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

Suleidimas

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

Vartojimas

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

Prieš injekciją įsitikinkite, kad kiekvienoje dozėje:

skystis flakone ir švirkšte yra **baltos arba balkšvos** spalvos

švirkšte yra tinkamas kiekis vakcinos

Vakcinoje gali būti baltų arba skaidrių preparato dalelių.

Jeigu dozė yra neįtikama, spalva yra pakitusi arba yra kitų preparato dalelių, vakcinos nevertokite.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogramai / 25 mikrogramai injekcinė dispersija užpildytame švirkšte

Nekratykite ir neskieskite užpildyto švirkšto turinio.

Kiekvienas užpildytas švirkštas yra skirtas vienkartiniam naudojimui. Atšildyta vakcina yra paruošta naudoti.

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 vakcina yra tiekama vienadoziuose užpildytuose švirkštuose (be adatos), kuriuose yra 0,5 ml (25 mikrogramai elosomerano ir 25 mikrogramai davesomerano) iRNR, kuriuos prieš suleidimą reikia atšildyti.

Prieš naudodami atšildykite kiekvieną užpildytą švirkštą vadovaudamiesi toliau pateiktomis instrukcijomis. Švirkštus galima atšildyti lizdinėse plokštelėse (kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 2 užpildyti švirkštai) arba pačioje dėžutėje šaldytuve arba kambario temperatūroje (8 lentelė).

8 lentelė. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 užpildytų švirkštų ir kartoninių dėžučių atšildymo prieš naudojimą instrukcijos

Konfigūracija	Atšildymo instrukcijos ir trukmė			
	Atšildymo temperatūra (šaldytuve) (°C)	Atšildymo trukmė (min)	Atšildymo temperatūra (kambario temperatūroje) (°C)	Atšildymo trukmė (min)
Užpildytas švirkštas lizdinėje plokštelėje	2 °C – 8 °C	55 minutės	15 °C – 25 °C	45 minutės
Dėžutė	2 °C – 8 °C	2 val. 35 minutės	15 °C – 25 °C	2 val. 20 minučių

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 užpildytų švirkštų naudojimo instrukcijos

- Prieš vartojimą, leiskite kiekvienam užpildytam švirkštui 15 minučių pastovėti kambario temperatūroje (15 °C–25 °C).
- Nepurtykite.
- Prieš vartojimą užpildytą švirkštą reikia vizualiai patikrinti, ar jame nėra dalelių ir ar spalva nėra pakitusi.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 yra baltos arba beveik baltos spalvos dispersija. Joje gali būti baltų arba permatomų su vakcina susijusių dalelių. Nevartokite vakcinos, jei ji yra pakitusios spalvos arba joje yra kitų kietųjų dalelių.
- Adatos į užpildytų švirkštų dėžučių komplektus neįeina.
- Naudokite sterilią, tinkamo dydžio, į raumenis leidžiamam vaistiniam preparatui skirtą adatą (21 dydžio ar plonesnę adatą).
- Švirkšto antgalio dangtelį nuimkite jį sukdami prieš laikrodžio rodyklę.
- Adatą užmaukite sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol ji tvirtai prisitvirtins prie švirkšto.
- Nuimkite adatos dangtelį tuomet, kai adata bus paruošta vakcinos suleidimui.
- Visą dozę suleiskite į raumenis.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1507/006
EU/1/20/1507/009
EU/1/20/1507/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

12/2022

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