

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio  
 Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio  
 Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku  
 COVID-19-mRNA-rokote

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

**Taulukko 1. Vaikuttavat aineet ja niiden määrät vahvuuden ja pakkaustyyppin mukaan**

Vahvuus	Pakkaus	Annos (annokset)	Määrä per annos
<b>Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio</b>	Moniannosinjektiopullo (punainen irti napsautettava korkki)	Enintään kymmenen 0,5 ml:n annosta	Yksi annos (0,5 ml) sisältää 100 mikrogrammaa elasomeraania, COVID-19- mRNA-rokotetta (nukleosidimodifioitu) (sulautettuna lipidinanopartikkeleihin).
		Enintään kaksikymmentä 0,25 ml:n annosta	Yksi annos (0,25 ml) sisältää 50 mikrogrammaa elasomeraania, COVID-19- mRNA-rokotetta (nukleosidimodifioitu) (sulautettuna lipidinanopartikkeleihin).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio</b>	Moniannosinjektiopullo (sininen irti napsautettava korkki)	Viisi 0,5 ml:n annosta	Yksi annos (0,5 ml) sisältää 50 mikrogrammaa elasomeraania, COVID-19- mRNA-rokotetta (nukleosidimodifioitu) (sulautettuna lipidinanopartikkeleihin).
		Enintään kymmenen 0,25 ml:n annosta	Yksi annos (0,25 ml) sisältää 25 mikrogrammaa elasomeraania, COVID-19- mRNA-rokotetta (nukleosidimodifioitu) (sulautettuna lipidinanopartikkeleihin).
<b>Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku</b>	Esitäytetty ruisku	Yksi 0,5 ml:n annos  Vain kertakäyttöön.  Esitäytettyä ruiskua ei saa	Yksi annos (0,5 ml) sisältää 50 mikrogrammaa elasomeraania, COVID-19- mRNA-rokotetta (nukleosidimodifioitu) (sulautettuna lipidinanopartikkeleihin).

Vahvuus	Pakkaus	Annos (annokset)	Määrä per annos
		käyttää osittaisen määrän 0,25 ml antamiseen.	

Elasomeraani on yksijuosteinen 5'-päinen lähetti-RNA (mRNA), joka on tuotettu käyttäen solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista ja joka koodaa SARS-CoV-2-viruksen piikki- eli S-proteiinia (alkuperäinen).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio

Valkoinen tai luonnonvalkoinen dispersio (pH-arvo: 7,0–8,0).

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Spikevax on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon estämään SARS-CoV-2:n aiheuttama COVID-19-tauti 6 kuukautta vanhoilla ja sitä vanhemmilla henkilöillä.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Katso taulukosta 2 annostus Spikevaxin vahvuuksien ja rokotustyyppin mukaan.

#### **Taulukko 2. Spikevaxin annostus: perussarja, kolmas annos vaikeasti immuunipuutteisille ja tehosteannokset**

Vahvuus	Rokotustyyppi	Ikä (iät)	Annos	Suositukset
<b>Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio</b>	Perussarja	12-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,5 ml, jossa 100 mikrogrammaa mRNA:ta)	Toinen annos on suositeltavaa antaa 28 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
		6–11-vuotiaat lapset	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,25 ml, jossa 50 mikrogrammaa mRNA:ta, mikä on puolet 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien henkilöiden	

Vahvuus	Rokotustyyppi	Ikä (iät)	Annos	Suosituks
			perussannoksesta )	
	Kolmas annos vaikeasti immuunipuutteisille	12-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt	Yksi (1) 0,5 ml:n annos, jossa 100 mikrogrammaa mRNA:ta	Kolmas annos voidaan antaa vähintään 28 vuorokauden kuluttua toisesta annoksesta (ks. kohta 4.4).
		6–11-vuotiaat lapset	Yksi (1) 0,25 ml:n annos, jossa 50 mikrogrammaa mRNA:ta	
	Tehosteannos	12-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt	Yksi (1) 0,25 ml:n annos, jossa 50 mikrogrammaa mRNA:ta	Spikevax-rokotetta voidaan käyttää tehosteannoksena 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille, jotka ovat saaneet Spikevax-rokotteen perussarjan tai jonkin toisen mRNA-rokotteen tai adenovirusvektorirokotteen perussrokotussarjan, vähintään 3 kuukautta perussarjan loppuunsaattamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio ja Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku*</b>	Perussarja†	6–11-vuotiaat lapset	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,5 ml, jossa 50 mikrogrammaa mRNA:ta)	Toinen annos on suositeltavaa antaa 28 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
		6 kuukautta–5 vuotta vanhat lapset	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,25 ml, jossa 25 mikrogrammaa mRNA:ta, mikä on puolet 6–11-vuotiaiden lasten perussannoksesta) *	
	Kolmas annos vaikeasti immuunipuutteisille‡	6–11-vuotiaat lapset	Yksi (1) 0,5 ml:n annos, jossa 50 mikrogrammaa mRNA:ta	Kolmas annos voidaan antaa vähintään 28 vuorokauden
		6 kuukautta–5 vuotta	Yksi (1) 0,25 ml:n annos,	

Vahvuus	Rokotustyyppi	Ikä (iät)	Annos	Suosituks
		vanhat lapset	jossa 25 mikrogramma a mRNA:ta*	kuluttaa toisesta annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
	Tehosteannos	12-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt	Yksi (1) 0,5 ml:n annos, jossa 50 mikrogramma a mRNA:ta	Spikevax-rokotetta voidaan käyttää tehosteannoksena 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille henkilöille, jotka ovat saaneet Spikevax-rokotteen perussarjan tai jonkin toisen mRNA-rokotteen tai adenovirusvektorirokotteeseen perussrokotussarjan, vähintään 3 kuukautta perussarjan loppuunsaattamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).
		6–11-vuotiaat lapset	Yksi (1) 0,25 ml:n annos, jossa 25 mikrogramma a mRNA:ta*	

\*Esitötettyä ruiskua ei saa käyttää osittaisen määrän 0,25 ml antamiseen.

†Perussarjassa 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille pitää käyttää injektiopulloa, jonka vahvuus on 0,2 mg/ml.

‡Vaikeasti immuunipuutteisten kolmannessa annoksessa 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille pitää käyttää injektiopulloa, jonka vahvuus on 0,2 mg/ml.

#### *Pediatriset potilaat*

Spikevax-rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille,  $\geq 65$ -vuotiaille henkilöille.

#### Antotapa

Spikevax annetaan lihakseen. Suositeltu antokohta on olkavarren hartialihäs tai imeväisikäisille ja pienille lapsille reiden ulkosyrjän etuosa.

Tätä rokotetta ei pidä antaa verisuoneen, ihon alle tai ihon sisään.

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 ennen rokotteiden antoa noudatettavat varotoimet.

Ks. kohdasta 6.6 rokotteiden sulattamista, käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiasta on raportoitu Spikevax-rokotuksen saaneilla henkilöillä. Asianmukaisen hoidon ja seurannan on oltava välittömästi saatavilla rokotteen antamisen jälkeen akuutin anafylaktisen reaktion varalta.

Rokottamisen jälkeen suositellaan vähintään 15 minuutin huolellista seuranta. Seuraavia rokoteannoksia ei saa antaa henkilölle, joka on saanut anafylaktisen reaktion Spikevax-rokotteen ensimmäisestä annoksesta.

### Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Spikevax-rokotuksen jälkeen on suurentunut.

Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu yleisimmin nuorilla miehillä ja useimmiten toisen annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen (ks. kohta 4.8).

Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat tapaukset paranevat. Joissakin tapauksissa on tarvittu tehohoitoa, ja on havaittu kuolemaan johtaneita tapauksia.

Terveystieteiden ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveystieteiden ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

### Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (pyörtyminen), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita, saattaa esiintyä rokotuksen yhteydessä psykogeenisenä vasteena neulanpistolle. On tärkeää huolehtia varotoimista, ettei rokotettava vahingoita itseään pyörtyessään.

### Samanaikainen sairaus

Rokottamista on lykättävä henkilöillä, joilla on akuutti vaikea-asteinen kuumetauti tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume ei viivästytä rokottamista.

### Trombosytopenia ja koagulaatiohäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu koagulaatiohäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi esiintyä verenvuotoa tai mustelmia lihakseen annon seurauksena.

### Hiussuonivuoto-oireyhtymän paheneminen

Muutamia hiussuonivuoto-oireyhtymän pahenemistapauksia on raportoitu ensimmäisten päivien aikana Spikevax-rokotteen antamisen jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisten on oltava tietoisia hiussuonivuoto-oireyhtymän merkeistä ja oireista, jotta sairaus voidaan tunnistaa ja hoitaa nopeasti. Henkilöillä, joilla on aiemmin ollut hiussuonivuoto-oireyhtymä, rokotussuunnitelma on tehtävä yhteistyössä asianmukaisten lääketieteen asiantuntijoiden kanssa.

## Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, ei myöskään henkilöillä, jotka saavat immunosuppressanttihoitoa. Se voi olla heikompi.

Suositus, jonka mukaan kolmannen annoksen antamista vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille tulisi harkita (ks. kohta 4.2), perustuu rajalliseen serologiseen näyttöön henkilöillä, joilla oli elimensiirron jälkeinen immuunipuutos.

## Suojan kesto

Rokotteella saadun suojan kesto on tuntematon, koska sen määrittely on edelleen meneillään käynnissä olevilla kliinisillä tutkimuksilla.

## Rokotteen tehokkuuden rajoitukset

Henkilöllä ei välttämättä ole täyttä suojaa ennen kuin toisen annoksen saamisesta on kulunut 14 vuorokautta. Kuten kaikki rokotteen, Spikevax ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saavia henkilöitä.

## Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Suuriannoksisen nelivalenttisen influenssarokotteen voi antaa samaan aikaan Spikevax-rokotteen kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat Spikevax-rokotteen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, ei ole osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskauden lopputuloksista raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotteen jälkeen ovat tällä hetkellä niukkoja, lisääntynyttä keskenmenon riskiä ei ole havaittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Spikevax-rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä Spikevax-rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Spikevax-rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Spikevax-rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin vaikuttaa tilapäisesti ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

#### *Aikuiset*

Spikevax-rokotteen turvallisuutta arvioitiin käynnissä olevassa vaiheen 3 satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, havainnoitsijalta sokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa Yhdysvalloissa. Tutkimuksessa oli mukana 30 351 vähintään 18-vuotiasta tutkittavaa, jotka saivat vähintään yhden annoksen Spikevax-rokotetta (n = 15 185) tai lumelääkettä (n = 15 166) (NCT04470427). Rokotushetkellä populaation keskimääräinen ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli 18–95 vuotta). 22 831 tutkittavaa (75,2 %) oli 18–64-vuotiaita ja 7 520 tutkittavaa (24,8 %) oli vähintään 65-vuotiaita.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat kipu injektio kohdassa (92 %), väsymys/uupumus (70 %), päänsärky (64,7 %), lihaskipu (61,5 %), nivelkipu (46,4 %), vilunväristykset (45,4 %), pahoinvointi/oksentelu (23 %), kainaloiden turpoaminen/arkuus (19,8 %), kuume (15,5 %), injektio kohdan turvotus (14,7 %) ja punoitus (10 %). Haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät muutaman vuorokauden kuluessa rokotuksen jälkeen. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisten tapahtumien esiintymistiheys.

Yleisesti ottaen joitakin haittavaikutuksia esiintyi enemmän nuoremmassa ikäryhmässä: kainaloiden turpoamisen/arkuuden, väsymyksen/uupumuksen, päänsärryn, lihaskivun, nivelkivun, vilunväristysten, pahoinvoinnin/oksentelun ja kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 18 – < 65-vuotiailla aikuisilla kuin 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla. Paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia raportoitiin useammin toisen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen.

#### *12–17-vuotiaat nuoret*

Spikevax-rokotteen turvallisuutta koskevia tietoja kerättiin käynnissä olevassa vaiheen 2/3 satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, havainnoijalta sokkoutetussa moniosaisessa kliinisessä tutkimuksessa Yhdysvalloissa. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa oli mukana 3 726 12–17-vuotiasta tutkittavaa, jotka saivat vähintään yhden annoksen Spikevax-rokotetta (n = 2 486) tai lumelääkettä (n = 1 240) (NCT04649151). Demografiset ominaisuudet olivat samanlaisia Spikevax-rokotteen saaneilla ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla.

Yleisimmät haittavaikutukset 12–17-vuotiailla nuorilla olivat injektio kohdan kipu (97 %), päänsärky (78 %), väsymys/uupumus (75 %), lihaskipu (54 %), vilunväristykset (49 %), kainaloiden turpoaminen/arkuus (35 %), nivelkipu (35 %), pahoinvointi/oksentelu (29 %), injektio kohdan turvotus (28 %), injektio kohdan punoitus (26 %) ja kuume (14 %).

Tämä tutkimus muutettiin avoimeksi vaiheen 2/3 tutkimukseksi, jossa 1 346 12–17-vuotiasta tutkittavaa sai Spikevax-rokotteen tehosteannoksen vähintään 5 kuukauden kuluttua perussarjan toisesta annoksesta. Tässä tutkimuksen avoimessa osuudessa ei havaittu muita haittavaikutuksia.

#### *6–11-vuotiaat lapset*

Spikevax-rokotteen turvallisuustietoja kerättiin käynnissä olevassa vaiheen 2/3 kaksiosaisessa, satunnaistetussa, havainnoijalta sokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa Yhdysvalloissa ja Kanadassa (NCT04796896). Osa 1 on tutkimuksen avoin vaihe, jossa selvitetään turvallisuutta, annoksen valintaa ja immunogeenisuutta, ja se sisälsi 380 tutkittavaa, iältään 6–11-vuotiaita, jotka saivat vähintään yhden annoksen (0,25 ml) Spikevax-rokotetta. Osa 2 on lumekontrolloitu turvallisuusvaihe, johon osallistui 4 016 tutkittavaa, iältään 6–11-vuotiaita, jotka saivat vähintään yhden annoksen (0,25 ml) Spikevax-rokotetta (n = 3 012) tai lumelääkettä (n = 1 004). Yksikään tutkittava osassa 1 ei

osallistunut osaan 2. Demografiset ominaisuudet olivat samanlaisia Spikevax-rokotteen saaneilla ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla.

Yleisimmät haittavaikutukset 6–11-vuotiailla tutkittavilla perussarjan jälkeen (osassa 2) olivat injektiokohdan kipu (98,4 %), väsymys/uupumus (73,1 %), päänsärky (62,1 %), lihaskipu (35,3 %), vilunväristykset (34,6 %), pahoinvointi/oksentelu (29,3 %), kainaloiden turpoaminen/arkuus (27,0 %), kuume (25,7 %), injektiokohdan punoitus (24,0 %), injektiokohdan turvotus (22,3 %) ja nivelkipu (21,3 %).

Tutkimussuunnitelmaa muutettiin niin, että tutkimukseen sisällytettiin avoin tehosteannosvaihe. Siihen otettiin mukaan 1 294 6–11-vuotiasta, jotka saivat Spikevax-rokotteen tehosteannoksen vähintään 6 kuukauden kuluttua perussarjan toisesta annoksesta. Tässä tutkimuksen avoimessa osuudessa ei havaittu muita haittavaikutuksia.

#### *6 kuukautta–5 vuotta vanhat lapset*

Yhdysvalloissa ja Kanadassa suoritetun, käynnissä olevan vaiheen 2/3 satunnaistetun, lumelääkekontrolloidun, havainnoijalta sokkoutetun tutkimuksen perusteella arvioitiin Spikevax-rokotteen turvallisuutta, siedettävyyttä, reaktogeenisuutta ja tehoa. Tutkimukseen osallistui 10 390 tutkittavaa, jotka olivat iältään 6 kuukautta–11 vuotta vanhoja ja jotka saivat vähintään yhden annoksen Spikevax-rokotetta (n = 7 798) tai lumelääkettä (n = 2 592).

Tutkimukseen otettiin lapsia kolmessa ikäryhmässä: 6–11-vuotiaita, 2–5-vuotiaita sekä 6–23 kuukautta vanhoja. Tähän pediatriiseen tutkimukseen osallistui 6 388 tutkittavaa iältään 6 kuukautta–5 vuotta, jotka saivat vähintään yhden annoksen Spikevax-rokotetta (n = 4 791) tai lumelääkettä (n = 1 597). Demografiset ominaisuudet olivat samanlaisia Spikevax-rokotteen saaneilla ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla.

Tässä kliinisessä kokeessa haittavaikutukset 6–23 kuukautta vanhoilla tutkittavilla perussarjan jälkeen olivat ärtyneisyys/itkeminen (81,5 %), injektiokohdan kipu (56,2 %), uneliaisuus (51,1 %), ruokahalun menetys (45,7 %), kuume (21,8 %), injektiokohdan turvotus (18,4 %), injektiokohdan punoitus (17,9 %) ja kainaloiden turpoaminen/arkuus (12,2 %).

Haittavaikutukset 24–36 kuukautta vanhoilla tutkittavilla perussarjan jälkeen olivat injektiokohdan kipu (76,8 %), ärtyneisyys/itkeminen (71,0 %), uneliaisuus (49,7 %), ruokahalun menetys (42,4 %), kuume (26,1 %), injektiokohdan punoitus (17,9 %), injektiokohdan turvotus (15,7 %) ja kainaloiden turpoaminen/arkuus (11,5 %).

Haittavaikutukset 37 kuukautta–5 vuotta vanhoilla tutkittavilla perussarjan jälkeen olivat injektiokohdan kipu (83,8 %), väsymys/uupumus (61,9 %), päänsärky (22,9 %), lihaskipu (22,1 %), kuume (20,9 %), vilunväristykset (16,8 %), pahoinvointi/oksentelu (15,2 %), kainaloiden turpoaminen/arkuus (14,3 %), nivelkipu (12,8 %), injektiokohdan punoitus (9,5 %) ja injektiokohdan turvotus (8,2 %).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu tietoihin, jotka on saatu useista lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista:

- 30 351 iältään vähintään 18-vuotiasta aikuista
- 3 726 iältään 12–17-vuotiasta nuorta
- 4 002 iältään 6–11-vuotiasta lasta
- 6 388 iältään 6 kuukautta–5 vuotta vanhaa lasta
- sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen käyttökokemus.

Ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavien esiintymistiheyksien luokitustavan mukaisesti:

Hyvin yleinen (> 1/10)

Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)



Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan pienenevässä järjestyksessä (taulukko 3).

**Taulukko 3. Haittavaikutukset Spikevax-rokotteen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisen käyttökokemuksen aikana lapsilla ja vähintään 6 kuukautta vanhoilla henkilöillä**

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset	
<b>Veri ja imukudos</b>	Hyvin yleinen	Lymfadenopatia*	
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Tuntematon	Anafylaksia Yliherkkyys	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin yleinen	Vähentynyt ruokahalu†	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Hyvin yleinen	Ärtynisyys/itkeminen†	
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Päänsärky Uneliaisuus†	
	Melko harvinainen	Heitehuimaus	
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus‡ Hypoestesia Parestesia	
<b>Sydän</b>	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus Sydänpussitulehdus	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleinen	Pahoinvointi/oksentelu	
	Yleinen	Ripuli	
	Melko harvinainen	Vatsakipu§	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Yleinen	Ihottuma	
	Melko harvinainen	Urtikaria¶	
	Tuntematon	Erythema multiforme Paineurtikaria	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Lihaskipu Nivelkipu	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto#	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Injektiokohdan kipu Väsymys/uupumus Vilunväristykset Kuume Injektiokohdan turvotus Injektiokohdan punoitus	
		Yleinen	Injektiokohdan urtikaria Injektiokohdan ihottuma Viiveellä tuleva injektiokohdan reaktio♣
		Melko harvinainen	Injektiokohdan kutina
	Harvinainen	Kasvojen turvotus♥	
	Tuntematon	Rokotetun raajan laaja turpoaminen	

\* Lymfadenopatiaa havaittiin aksillaarisena lymfadenopatiaa injektiokohdan puolella. Joissakin tapauksessa sitä ilmeni muissakin imusolmukkeissa (esim. kervikaalisissa, supraklavikulaarisissa).

† Havaittu pediatriisilla potilailla (6 kuukautta–5 vuotta vanhoilla).

‡ Koko turvallisuusseurantajakson aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta raportoitiiin kolmella tutkittavalla Spikevax-rokotetta saaneiden ryhmässä ja yhdellä tutkittavalla lumelääkeryhmässä. Oireiden alkamisaika rokoteryhmässä oli 22, 28 ja 32 vrk toisen annoksen jälkeen.

§ Vatsakipua havaittiin pediatriisilla potilailla (6–11-vuotiaat): 0,2 % Spikevax-ryhmässä ja 0 % lumelääkeryhmässä.

¶ Urtikariaa on havaittu: se on alkanut joko akuutisti (muutaman päivän sisällä rokotuksesta) tai viiveellä (enintään noin kahden viikon kuluttua rokotuksesta).

# Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.

♣ Alkamisen mediaaniaika oli 9 vrk ensimmäisen rokotuksen jälkeen ja 11 vrk toisen rokotuksen jälkeen. Mediaani kesto oli 4 vrk ensimmäisen rokotuksen jälkeen ja 4 vrk toisen rokotuksen jälkeen.

♥ Kaksi vakavaa kasvojen turvotuksen hättätapahtumaa raportoitiin henkilöillä, jotka olivat äskettäin saaneet täyteaineita injektioina. Toisella henkilöllä turvotuksen raportoitiin alkaneen päivänä 1 ja toisella päivänä 3 rokotuspäivästä laskien.

Reaktogeenisuus ja turvallisuusprofiili 343:lla Spikevax-rokotetta saaneella tutkittavalla, jotka olivat seropositiivisia SARS-CoV-2:lle lähtötasolla, oli verrattavissa henkilöihin, jotka olivat seronegatiivisia SARS-CoV-2:lle lähtötasolla.

#### *Aikuiset (tehosteannos)*

Spikevax-tehosteannoksen turvallisuutta, reaktogeenisuutta ja immunogeenisuutta arvioidaan meneillään olevassa vaiheen 2 satunnaistetussa, havainnoijalta sokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa annoksenvahvistustutkimuksessa 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla (NCT04405076). Tässä tutkimuksessa 198 tutkittavaa sai kaksi annosta (0,5 ml, 100 mikrogrammaa 1 kuukauden välein) Spikevax-rokotteen perussarjasta. Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa 167 näistä tutkittavista sai yksittäisen tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) vähintään 6 kuukautta sen jälkeen, kun he saivat perussarjan toisen annoksen. Tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) erityisesti seurattujen hättävaiikutusten profiili oli samanlainen kuin perussarjan toisen annoksen jälkeinen hättävaiikutusprofiili.

#### Valikoitujen hättävaiikutusten kuvaus

##### *Sydänlihastulehdus*

Spikevax-rokotteen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta riskiä toisen Spikevax-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 1,316 (95 %:n luottamusväli: 1,299; 1,333) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta potilasta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 16–24-vuotiailla miehillä esiintyi noin 1,88 (95 %:n luottamusväli: 0,956; 2,804) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä.

#### Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävaiikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

ja lisäämään tietoihin mukaan eränumeron, jos se on saatavilla.

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen sattuessa suositellaan elintoimintojen seurantaa ja mahdollista oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, COVID-19-rokotteet, ATC-koodi: J07BN01

### Vaikutusmekanismi

Spikevax (elasomeraani) sisältää mRNA:ta, joka on kapseloitu lipidinanopartikkeleihin. mRNA koodaa täysimittaista SARS-CoV-2:n piikkiproteiinia, jota on modifioitu kahdella proliinisubstituutiolla heptadin toistavalla 1 alueella (heptad repeat 1 domain, S-2P) piikkiproteiinin stabiloimiseksi fuusioitumista edeltävään konformaatioon. Lihakseen annetun injektion jälkeen injektiokohdan solut ja paikalliset imusolmukkeet ottavat sisään lipidinanopartikkelin, tuoden tehokkaasti mRNA-sekvenssin soluihin proteiiniksi translaatiota varten. Tuotu mRNA ei siirry solun tumaan tai ole vuorovaikutuksessa genomien kanssa, se ei replikoidu ja ekspressoituu ohimenevästi pääasiassa dendriittisoluihin ja subkapsulaarisissa sinusmakrofageissa. Immuunisolut tunnistavat tämän jälkeen ekspressoituneen, membraaniin sitoutuneen SARS-CoV-2:n piikkiproteiinin vieraaksi antigeeniksi. Tämä saa T-solu- ja B-soluvasteet muodostamaan neutraloivia vasta-aineita, jotka voivat vaikuttaa suojan muodostumiseen COVID-19-tautia vastaan.

### Kliininen teho

#### *Kliininen teho aikuisilla*

Aikuisilla tehty tutkimus oli satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, havainnoitsijalta sokkoutettu vaiheen 3 kliininen tutkimus (NCT04470427), josta suljettiin pois immuunipuutteiset henkilöt ja henkilöt, jotka olivat saaneet immunosuppressantteja 6 kuukauden sisällä, sekä henkilöt, jotka olivat raskaana tai joiden tiedettiin aiemmin sairastaneen SARS-CoV-2-infektion. Potilaita, joilla oli vakaa HIV-tauti, oli mukana. Influenssarokotukset voitiin antaa 14 vrk ennen Spikevax-rokotetta tai 14 vrk sen jälkeen. Veri-/plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien saamisesta piti olla kulunut vähintään 3 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, jotta tutkittavat voivat saada joko lumelääkettä tai Spikevax-rokotetta.

Yhteensä 30 351 tutkittavan mediaani seuranta-aika oli 92 vuorokautta (vaihteluväli: 1–122) COVID-19-taudin kehittymisen osalta.

Ensisijaiseen tehon analyysiryhmään (Per Protocol Set, PPS) kuului 28 207 tutkittavaa, jotka saivat joko Spikevax-rokotetta (n = 14 134) tai lumelääkettä (n = 14 073) ja joiden SARS-CoV-2-status oli negatiivinen tutkimuksen alkaessa. PPS-analyysiryhmässä 47,4 % oli naisia, 52,6 % miehiä, 79,5 % valkoihoisia, 9,7 % afroamerikkalaisia, 4,6 % aasialaisia ja 6,2 % muita. Tutkittavista 19,7 % oli latinalaisamerikkalaisia. Tutkittavien mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 18–94). Toiselle annokselle sallittiin suunniteltuun ajankohtaan -7 – +14 vrk:n annosteluikkuna (tavoite päivä 29) henkilöille, jotka ovat mukana PPS-populaatiossa. 98 % rokotteen saaneista sai toisen annoksen 25–35 vrk ensimmäisen annoksen jälkeen (vastaa -3 – +7 vrk:n aikaikkunaa suhteessa 28 vrk:n annosteluväliin).

COVID-19-tapaukset vahvistettiin käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktiomäärityksellä (RT-PCR) ja kliinisen määrittelykomitean toimesta (Clinical Adjudication Committee). Rokotteen kokonaisteho ja teho ikäryhmittäin on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4. Rokotteen tehon analyysi: vahvistettu COVID-19-tauti<sup>#</sup> vaikeusasteesta riippumatta alkaen 14 vuorokautta toisen annoksen jälkeen – ensisijainen tehon analyysiryhmä (Per Protocol Set, PPS)**

Ikäryhmä (vuotta)	Spikevax			Lumelääke			Rokotteen teho % (95 %:n luottamusväli) *
	Tutkittavia N	COVID-19- tapauksi a n	Ilmaantuvuus COVID-19- tapausta / 1 000 henkilövuotta	Tutkittavia N	COVID-19- tapauksia n	Ilmaantuvuus COVID-19- tapausta / 1 000 henkilövuotta	

Yhteensä (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 – < 65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥ 65	3 583	4	4,595	3 552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥ 65 – < 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 % (ei arvioitavissa, 100)

# COVID-19-tauti: oireinen COVID-19-tauti, joka edellyttää positiivista RT-PCR-tulosta ja vähintään kahta systeemistä oiretta tai yhtä hengitystieoiretta. Tapaukset, jotka alkavat 14 vuorokautta toisen annoksen jälkeen.  
\* Rokotteen teho ja 95 %:n luottamusväli ositetun Cox proportional hazard -mallin mukaan  
\*\* Luottamusväliä ei ole korjattu kerrannaisuuden suhteen. Kerrannaisuuden suhteen korjatut tilastolliset analyysit tehtiin välianalyysijankohdassa, jossa oli vähemmän COVID-19 tapauksia. Näitä tuloksia ei ole tässä taulukossa.

Ensisijaisen tehon analyysiryhmän (PPS-joukon) tutkittavilla ei raportoitu vaikea-asteisia COVID-19-tapauksia rokoteriivissä. Lumeryhmässä raportoitiin 30 vaikea-asteista tapausta yhteensä 185 tapauksesta (16 %). Kolmestakymmenestä vaikea-asteista tautia sairastavasta tutkittavasta 9 joutui sairaalaan ja näistä 2 teho-osastolle. Suurin osa muista vakavista tapauksista täytti vain vaikea-asteisen taudin happisaturaation (SpO2) kriteerit (≤ 93 % huoneilmalla).

Spikevax-rokotteen teho estää COVID-19-tautia, riippumatta aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (määritelty lähtötason serologialla ja nielunäytteellä) 14 vrk annoksen 2 jälkeen oli 93,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,6; 96,5).

Lisäksi ensisijaisen tehon päätapahtuman alaryhmäanalyyseissa havaittiin samanlaiset tehon piste-estimaatit eri sukupuolten, etnisten ryhmien ja sellaisia muita sairauksia sairastavien tutkittavien osalta, jotka ovat yhteydessä korkeaan vaikea-asteisen COVID-19:n riskiin.

#### *Immunogeenisuus aikuisilla – tehosteannoksen jälkeen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa)*

Spikevax-rokotteen tehosteannoksen turvallisuutta, reaktogeenisuutta ja immunogeenisuutta arvioidaan käynnissä olevassa vaiheen 2 satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, havainnoijalta sokkoutetussa annoksenvahvistustutkimuksessa vähintään 18-vuotiailla tutkittavilla (NCT04405076). Tässä tutkimuksessa 198 tutkittavaa sai kaksi annosta (0,5 ml, 100 mikrogrammaa 1 kuukauden välein) Spikevax-rokotetta perussarjana. 149 tutkittavaa (tutkimussuunnitelman mukainen joukko) sai yhden tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) vähintään 6 kuukauden kuluttua perussarjan toisesta annoksesta. Yhden tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) havaittiin tuottavan geometrisen keskiarvon nousukertoimen (GMFR-arvo) 12,99 (95 %:n luottamusväli: 11,04; 15,29) neutraloivien vasta-aineiden osalta tehosteannosta edeltävään tilanteeseen nähden 28 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen. Neutraloivien vasta-aineiden GMFR-arvo oli 1,53 (95 %:n luottamusväli: 1,32; 1,77) 28 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen verrattuna 28 vuorokautta toisen annoksen (perussarja) jälkeen vallinneeseen tilanteeseen.

#### *Tehosteannoksen immunogeenisuus toisella myyntiluvan saaneella COVID-19-rokotteella suoritetun perussarjan jälkeen aikuisilla*

Spikevax-rokotteella suoritetun heterologisen tehosterokotuksen turvallisuutta ja immunogeenisuutta tutkittiin tutkijatahon aloittamassa tutkimuksessa, johon osallistui 154 tutkittavaa. Minimiaikaväli perussarjan, jossa käytettiin vektoripohjaista tai RNA-pohjaista COVID-19-rokotetta ja tehosteinjektiota Spikevax-rokotteella, oli 12 viikkoa (vaihteluväli: 12 viikkoa – 20,9 viikkoa). Tässä tutkimuksessa käytetty tehosteannos oli 100 mikrogrammaa. Neutraloivat vasta-ainetitterit, mitattuna

pseudovirusneutralointimäärityksellä, arvioitiin päivänä 1 ennen antoa ja päivänä 15 ja päivänä 29 tehosteannoksen jälkeen. Tehosteaste osoitettiin perussarjasta huolimatta.

Vain lyhytaikaisia immunogeenisuustietoja on saatavilla; pitkäaikaista suojaa ja immunologista muistia ei tällä hetkellä tunneta.

*Kolmantena annoksena (tehosteena) käytetyn seitsemän COVID-19-rokotteen turvallisuus ja immunogeenisuus Yhdistyneessä kuningaskunnassa*

COV-BOOST on satunnaistettu vaiheen 2 havainnoijalta sokkoutettu, tutkijan aloittama satunnaistettu monikeskustutkimus, joka koskee kolmannen annoksen tehosterokotusta COVID-19:ää vastaan ja siihen sisältyi alaryhmä yksityiskohtaisia immunologisia tutkimuksia varten. Osallistujat olivat 30-vuotiaita ja sitä vanhempia aikuisia, heillä oli hyvä fyysinen terveys (lievät ja kohtalaiset, hyvin hallinnassa olevat samanaikaiset sairaudet olivat sallittuja) ja he olivat saaneet kaksi annosta joko Pfizer–BioNTech- tai Oxford–AstraZeneca-rokotetta (ensimmäinen annos joulukuussa 2020, tammikuussa 2021 tai helmikuussa 2021), ja toisesta annoksesta oli kulunut ainakin 84 vuorokautta rekrytoimishetkellä. Spikevax tehosti vasta-ainevastetta ja neutraloivia vasteita ja oli hyvin siedetty perussarjasta riippumatta. Tehosteena käytetty annos oli tässä tutkimuksessa 100 mikrogrammaa. Neutraloivat vasta-ainetiterit, mitattuina pseudovirusneutralointimäärityksellä, arvioitiin vuorokauden 28 kohdalla tehosteannoksen jälkeen.

*Neutraloiva vasta-aine B.1.617.2 (delta) -varianttia vastaan ennen tehostetta ja tehosteen jälkeen aikuisilla*

Pseudovirusneutralointimäärityksen (PsVNA) tulokset B.1.617.2 (delta) -varianttia vastaan, jotka määritettiin ennen tehostetta ja päivänä 29 tehosteen jälkeen, osoittivat, että Spikevax-tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) antaminen aikuisille sai aikaan 17-kertaisen nousun neutraloivissa vasta-aineissa delta-varianttia vastaan ennen tehostetta ilmenneisiin määriin verrattuna (GMFR = 17,28; 95 %:n luottamusväli: 14,38; 20,77; n = 295).

*Kliininen teho 12–17-vuotiailla nuorilla*

Nuorilla tehtävä tutkimus on käynnissä oleva vaiheen 2/3 satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, havainnoitsijalta sokkoutettu kliininen tutkimus (NCT04649151) Spikevax-rokotteen turvallisuuden, reaktogeenisuuden ja tehon arvioimiseksi 12–17-vuotiailla nuorilla tutkittavilla. Tutkittavat, joiden tiedettiin aiemmin sairastaneen SARS-CoV-2-infektion, suljettiin pois tutkimuksesta. Yhteensä 3 732 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan kaksi annosta Spikevax-rokotetta tai suolaliuoslumelääkettä yhden kuukauden välein.

Toissijainen tehon analyysi tehtiin 3 181 tutkittavalla, jotka saivat kaksi annosta joko Spikevax-rokotetta (n = 2 139) tai lumelääkettä (n = 1 042) ja joilla oli negatiivinen SARS-CoV-2-status lähtötasolla ensisijaisessa tehon analyysiryhmässä. Spikevax-rokotteen ja lumelääkettä saaneiden tutkittavien välillä ei ollut merkittäviä eroja demografisissa tiedoissa tai edeltävissä sairauksissa.

COVID-19 määriteltiin oireiseksi COVID-19:ksi, joka edellyttää positiivista RT-PCR-testin tulosta ja jossa on vähintään kaksi systeemistä oiretta tai yksi hengitystieoire. Tapaukset alkoivat 14 vuorokautta toisen annoksen jälkeen.

Spikevax-ryhmässä ei ollut yhtään oireista COVID-19-tapausta. Lumelääkeryhmässä oli neljä oireista COVID-19-tapausta.

### *Immunogeenisuus 12–17-vuotiailla nuorilla – Spikevax-rokotteen perussarjan jälkeen*

Vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) selvittävä analyysi, jossa arvioitiin SARS-CoV-2:n 50 %:n tasoisia neutraloivia vasta-ainetittereitä ja serovasteen määriä 28 vuorokautta annoksen 2 jälkeen, tehtiin ensisijaisessa tehon analyysiryhmässä immunogeenisuusalaryhmille, joissa oli 12–17-vuotiaita nuoria (n = 340) nuorilla tehdyssä tutkimuksessa ja 18–25-vuotiaita tutkittavia (n = 296) aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa. Tutkittavilla ei ollut immunologista tai virologista näyttöä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta lähtötasolla. Neutraloivien vasta-ainetittereiden geometristen keskiarvojen suhde (GMR) 12–17-vuotiailla nuorilla verrattuna 18–25-vuotiaisiin oli 1,08 (95 %:n luottamusväli: 0,94; 1,24). Serovasteen määrien ero oli 0,2 % (95 %:n luottamusväli: -1,8; 2,4). Vähintään samanveroisuuden kriteerit (geometristen keskiarvojen suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,67 ja serovasteen määrän eron 95 %:n luottamusvälin alaraja > -10 %) täyttyivät.

### *Immunogeenisuus 12–17-vuotiailla nuorilla – Spikevax (alkuperäinen) -rokotteen tehosteannoksen jälkeen*

Tämän tutkimuksen tehostevaiheen ensisijainen immunogeenisuustavoite oli päätellä tehosteannoksen teho 12–17-vuotiailla tutkittavilla vertaamalla tehosteannoksen jälkeisiä immuunivasteita (päivä 29) ensisijaisen rokotusohjelman toisen annoksen jälkeen (päivä 57) todettuihin immuunivasteisiin nuorilla aikuisilla (18–25-vuotiailla) aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa. Spikevax-tehosteannoksen (50 mikrogrammaa) teho päätettiin sen mukaan, täyttivätkö tehosteannoksen jälkeiset immuunivasteet (nAb:n geometrinen keskiarvopitoisuus [GMC] ja serovasteen määrät [SRR]) ennalta määritellyt vähintään samanveroisuuden kriteerit (sekä GMC:n että SRR:n osalta) verrattuna immuunivasteisiin, jotka todettiin Spikevax-rokotteen ensisijaisen rokotusohjelman (100 mikrogrammaa) loppuunsaattamisen jälkeen nuorten aikuisten (18–25-vuotiaiden) alaryhmässä keskeisessä aikuisilla tehdyssä tehoa koskevassa tutkimuksessa.

Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa 12–17-vuotiaat tutkittavat saivat yhden tehosteannoksen vähintään 5 kuukauden kuluttua ensisijaisen rokotusohjelman (kaksi annosta yhden kuukauden välein) loppuunsaattamisesta. Ensisijaisen immunogeenisuusanalyysin tutkimusjoukkoon kuului 257 tehosteannoksen saanutta tutkittavaa tästä tutkimuksesta ja nuorilla aikuisilla (18–25-vuotiailla) tehdystä tutkimuksesta 295 tutkittavan satunnainen alaryhmä, joka oli aiemmin saattanut loppuun ensisijaisen rokotusohjelman (kaksi Spikevax-annosta yhden kuukauden välein). Kummallakaan tämän analyysin tutkimusjoukon ryhmistä ei todettu serologista tai virologista näyttöä SARS-CoV-2-tartunnasta joko ensimmäisen ensisijaisen rokotusohjelman annoksen jälkeen tai tehosteannoksen jälkeen.

Nuorten tehosteannoksen päivän 29 GMC:n geometristen keskiarvojen suhde (GMR) verrattuna nuoriin aikuisiin: päivän 57 GMR oli 5,1 (95 %:n luottamusväli: 4,5; 5,8), joka täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,667 [1/1,5]; pistearvio  $\geq$  0,8); SRR:n ero oli 0,7 % (95 %:n luottamusväli: -0,8; 2,4), joka täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (SRR:n eron 95 %:n alaraja > -10 %).

257 tutkittavalla tehosteannosta edeltävä (tehosteannoksen päivän 1) nAb:n GMC oli 400,4 (95 %:n luottamusväli: 370,0; 433,4); tehosteannoksen päivänä 29 GMC oli 7 172,0 (95 %:n luottamusväli: 6 610,4; 7 781,4). Tehosteannoksen jälkeisen tehosteannoksen päivän 29 GMC suureni noin 18-kertaiseksi tehosteannosta edeltävästä GMC:stä, mikä osoitti tehosteannoksen vaikutuksen nuorilla. SRR oli 100 (95 %:n luottamusväli: 98,6; 100,0).

Ensisijaisen immunogeenisuustavoitteen ennalta määritellyt onnistumiskriteerit täyttyivät, joten rokotteen teho voitiin päätellä aikuisten tutkimuksesta.

### *Kliininen teho 6–11-vuotiailla lapsilla*

Lapsilla tehtävä tutkimus on käynnissä oleva vaiheen 2/3 satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, havainnoijalta sokkoutettu kliininen tutkimus Spikevax-rokotteen turvallisuuden, reaktogeenisuuden ja tehon arvioimiseksi 6–11-vuotiailla lapsilla Yhdysvalloissa ja Kanadassa (NCT04796896). Tutkittavat, joiden tiedettiin aiemmin sairastaneen SARS-CoV-2-infektion, suljettiin pois tutkimuksesta. Yhteensä 4 011 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 3:1 saamaan kaksi annosta Spikevax-rokotetta tai suolaliuoslumelääkettä yhden kuukauden välein.

Toissijainen tehon analyysi, jossa arvioitiin vahvistettuja COVID-19-tapauksia, jotka kerääntyivät tietojenkeruun katkaisupäivään asti (10. marraskuuta 2021), tehtiin 3 497 tutkittavalla, jotka saivat kaksi annosta (0,25 ml 0 ja 1 kuukauden kohdalla) joko Spikevax-rokotetta (n = 2 644) tai lumelääkettä (n = 853) ja joilla oli negatiivinen SARS-CoV-2-status lähtötasolla ensisijaisessa tehon analyysiryhmässä. Spikevax-rokotteen saaneiden ja lumelääkkeen saaneiden tutkittavien välillä ei ollut selviä demografisia eroja.

COVID-19 määriteltiin oireiseksi COVID-19:ksi, joka edellyttää positiivista RT-PCR-testin tulosta ja jossa on vähintään kaksi systeemistä oiretta tai yksi hengitystieoire. Tapaukset alkoivat 14 vuorokautta toisen annoksen jälkeen.

Spikevax-ryhmässä oli kolme COVID-19-tapausta (0,1 %) ja lumelääkeryhmässä oli neljä COVID-19-tapausta (0,5 %).

#### *Immunogeenisuus 6–11-vuotiailla lapsilla*

Analyysi, jossa arvioitiin SARS-CoV-2:n 50 %:n tasoisia neutraloivia vasta-ainetittereitä ja serovasteen määriä 28 vuorokautta annoksen 2 jälkeen, tehtiin pediatriassa tutkimuksessa 6–11-vuotiaiden alaryhmässä (n = 319) ja aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa 18–25-vuotiailla (n = 295). Tutkittavilla ei ollut immunologista tai virologista näyttöä aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta lähtötasolla. Neutraloivien vasta-ainetittereiden geometrinen keskiarvojen suhde (GMR) 6–11-vuotiailla lapsilla verrattuna 18–25-vuotiaisiin oli 1,239 (95 %:n luottamusväli: 1,072; 1,432). Serovasteen määrien ero oli 0,1 % (95 %:n luottamusväli: -1,9; 2,1). Vähintään samanveroisuuden kriteerit (geometrinen keskiarvojen suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,67 ja serovasteen määrän eron 95 %:n luottamusvälin alaraja > -10 %) täytyivät.

#### *Immunogeenisuus 6–11-vuotiailla lapsilla – Spikevax (alkuperäinen) -rokotteen tehosteannoksen jälkeen*

Tämän tutkimuksen tehostevaiheen ensisijainen immunogeenisuustavoite oli päätellä tehosteannoksen teho 6–11-vuotiailla tutkittavilla vertaamalla tehosteannoksen jälkeisiä immuunivasteita (päivä 29) nuorilla aikuisilla (18–25-vuotiailla) perussarjan toisen annoksen jälkeen (päivä 57) todettuihin immuunivasteisiin. Nämä vasteet saatiin tutkimuksesta, jossa osoitettiin 93 %:n teho. Spikevax-tehosteannoksen (25 mikrogrammaa) teho päätettiin sen mukaan, täyttivätkö tehosteen jälkeiset immuunivasteet (neutraloivan vasta-aineen [nAb] geometrinen keskiarvopitoisuus [GMC] ja serovasteen määrät [SRR]) ennalta määritellyt vähintään samanveroisuuden kriteerit (sekä GMC:n että SRR:n osalta) verrattuna immuunivasteisiin, jotka todettiin Spikevax-rokotteen perussarjan (100 mikrogrammaa) loppuunsaattamisen jälkeen nuorten aikuisten (18–25-vuotiaiden) alaryhmässä keskeisessä aikuisilla tehdyssä tehoa koskevassa tutkimuksessa.

Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa 6–11-vuotiaat tutkittavat saivat yhden tehosteannoksen vähintään 6 kuukauden kuluttua perussarjan (kaksi annosta yhden kuukauden välein) loppuunsaattamisesta. Ensisijaisen immunogeenisuusanalyysin tutkimusjoukkoon kuului 95 tehosteannoksen saanutta 6–11-vuotiasta ja nuorten aikuisten (18–25-vuotiaiden) tutkimuksesta 295 tutkittavan satunnainen alaryhmä, joka oli saanut kaksi Spikevax-annosta yhden kuukauden välein. Kummallakaan tämän analyysin tutkimusjoukon ryhmistä ei todettu serologista tai virologista näyttöä SARS-CoV-2-tartunnasta joko ensimmäisen perussarjanannoksen jälkeen tai tehosteannoksen jälkeen.

95 tutkittavalla GMC oli 5 847,5 (95 %:n luottamusväli: 4 999,6; 6 839,1) tehosteannoksen päivänä 29. SRR oli 100 (95 %:n luottamusväli: 95,9; 100,0). Seerumin nAb-pitoisuudet tutkittiin niiden 6–11-vuotiaiden lasten immunogeenisuusalaryhmässä, joiden tehostetta edeltävä SARS-CoV-2-status oli negatiivinen, ja niitä verrattiin nuorilla aikuisilla (18–25-vuotiailla) todettuihin pitoisuuksiin. Tehosteannoksen päivänä 29 GMC:n geometrinen keskiarvojen suhde (GMR) verrattuna nuorten aikuisten päivänä 57 GMC:hen oli 4,2 (95 %:n luottamusväli: 3,5; 5,0), joka täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,667); SRR:n ero oli 0,7 % (95 %:n luottamusväli: -3,5; 2,4), joka täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (SRR:n eron 95 %:n alaraja > -10 %).

Ensisijaisen immunogeenisuustavoitteen ennalta määritellyt onnistumiskriteerit täytyivät, joten rokotteen teho voitiin päätellä. Neljän viikon sisällä tehosteen annostuksesta näkyvä nopea muistivaste osoittaa Spikevax-rokotteen perussarjan saavan aikaan vankan primaarisen immuunivasteen.

#### *Neutraaloiva vasta-aine B.1.617.2 (delta) -varianttia vastaan 6–11-vuotiailla lapsilla*

Ensisijaisen tehon analyysiryhmän immunogeenisuusalaryhmän (n = 134) seeruminäytteitä käynnissä olevassa pediatriassa tutkimuksessa hankittiin lähtötilanteesta ja päivänä 57, ja ne testattiin PsVNA:lla B.1.617.2 (delta) -varianttiin perustuen. 6–11-vuotiailla lapsilla GMFR lähtötilanteesta päivään 57 oli 81,77 (95 %:n luottamusväli: 70,38; 95,00) delta-variantille (mitattuna PsVNA:lla). Lisäksi 99,3 % lapsista täytti serologisen vasteen määritelmän.

#### *Kliininen teho 6 kuukautta–5 vuotta vanhoilla lapsilla*

Käynnissä oleva vaiheen 2/3 tutkimus toteutettiin Spikevax-rokotteen turvallisuuden, siedettävyyden, reaktogeenisuuden ja tehon arvioimiseksi terveillä lapsilla iältään 6 kuukautta–11 vuotta. Tutkimukseen otettiin lapsia kolmessa ikäryhmässä: 6–11-vuotiaita, 2–5-vuotiaita sekä 6–23 kuukautta vanhoja.

Kuvaileva tehon analyysi, jossa arvioitiin vahvistettuja COVID-19-tapauksia, jotka kerääntyivät tietojenkeruun katkaisupäivään asti (21. helmikuuta 2022), tehtiin 5 476 tutkittavalla, jotka olivat iältään 6 kuukautta–5 vuotta ja jotka olivat saaneet 2 annosta (0 ja 1 kuukauden kohdalla) joko Spikevax-rokotetta (n = 4 105) tai lumelääkettä (n = 1 371) ja joilla oli negatiivinen SARS-CoV-2-status lähtötasolla ensisijaisessa tehon analyysiryhmässä. Spikevax-rokotteen saaneiden ja lumelääkkeen saaneiden tutkittavien välillä ei ollut selviä demografisia eroja.

Annoksen 2 jälkeisen tehon seurannan mediaaniaika oli 71 vuorokautta 2–5-vuotiaille tutkittaville ja 68 vuorokautta 6–23 kuukautta vanhoille tutkittaville.

Rokotteen tehoa seurattiin aikana, jolloin B.1.1.529 (omikron) -variantti oli vallitseva kiertävä variantti.

Rokotteen teho ensisijaisen tehon analyysiryhmän (PPS) osassa 2 COVID-19-tapauksille vähintään 14 päivää annoksen 2 jälkeen käyttäen tapausmääritelmää ”COVID-19 P301” (siis samaa määritelmää kuin alkuperäisessä aikuisille tehdyssä tehotutkimuksessa) oli 46,4 % (95 %:n luottamusväli: 19,8; 63,8) 2–5-vuotiaille lapsille ja 31,5 % (95 %:n luottamusväli: -27,7; 62,0) 6–23 kuukautta vanhoille lapsille.

#### *Immunogeenisuus 6 kuukautta–5 vuotta vanhoilla lapsilla*

2–5-vuotiaille lapsille päivän 57 nAb-vaste osan 2 ensisijaisen immunogeenisuuden alaryhmässä (Part 2 Per Protocol Immunogenicity Subset) (n = 264; 25 mikrogrammaa) nuoriin aikuisiin verrattuna (n = 295; 100 mikrogrammaa) osoitti GMR-arvon 1,014 (95 %:n luottamusväli: 0,881; 1,167), mikä täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (geometristen keskiarvojen suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,67; pistearvio > 0,8). Geometrisen keskiarvon nousukerroin (GMFR) alkutilanteesta päivään 57 näille lapsille oli 183,3 (95 %:n luottamusväli: 164,03; 204,91). Serovasteen määrien ero (SRR) lasten ja nuorten aikuisten välillä oli -0,4 % (95 %:n luottamusväli: -2,7 %; 1,5 %), mikä myös täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (serovasteen määrän eron 95 %:n luottamusvälin alaraja > -10 %).

Imeväisikäisille ja pienille lapsille iältään 6–23 kuukautta päivän 57 nAb-vaste osan 2 ensisijaisen immunogeenisuuden alaryhmässä (n = 230; 25 mikrogrammaa) nuoriin aikuisiin verrattuna (n = 295; 100 mikrogrammaa) osoitti GMR-arvon 1,280 (95 %:n luottamusväli: 1,115; 1,470), mikä täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (geometristen keskiarvojen suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,67; pistearvio > 0,8). Serovasteen määrien ero (SRR) imeväisikäisten/pienien lasten ja nuorten aikuisten välillä oli 0,7 % (95 %:n luottamusväli: -1,0 %; 2,5 %), mikä myös täytti vähintään samanveroisuuden kriteerit (serovasteen määrän eron 95 %:n luottamusvälin alaraja > -10 %).



Näin ollen määritellyt onnistumiskriteerit ensisijaiselle immunogeenisuustavoitteelle saavutettiin molemmissa ikäryhmissä, mistä voidaan päätellä teho sekä lapsissa iältään 2–5 vuotta ja imeväisikäisissä ja pienissä lapsissa iältään 6–23 kuukautta (taulukot 5 ja 6).

**Taulukko 5. Yhteenveto geometrinen keskiarvojen suhteista ja serovasteen määristä – 6–23 kuukautta vanhojen tutkittavien vertailu 18–25-vuotiaisiin tutkittaviin – ensisijaisen immunogeenisuuden analyysiryhmä**

		6–23 kuukautta n = 230	18–25 vuotta n = 291	6–23 kuukautta/ 18–25 vuotta	
Analyysi	Aika-piste	GMC (95 %:n luottamus väli)*	GMC (95 %:n luottamusväli)*	GMC-suhde (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	Vähintään samanarvoisuuden kriteerit täytettiin (K/E) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2-neutralisaatioanalyysi <sup>c</sup>	28 päivää toisen annoksen jälkeen	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	K
		<b>Serovaste % (95 %:n luottamusväli)<sup>d</sup></b>	<b>Serovaste % (95 %:n luottamusväli)<sup>d</sup></b>	<b>Ero serovasteen määrissä % (95 %:n luottamusväli)<sup>e</sup></b>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrinen keskiarvopitoisuus

n = niiden osallistujien määrä, joilla ei ollut puuttuvia tietoja alkutilanteessa tai päivän 57 aikaan.

\* Ilmoitettujen vasta-aineiden määrät, jotka olivat alle määrittämisen alemman kvantifiointirajan (LLOQ), on korvattu määrällä 0,5 x LLOQ. Määrät, jotka olivat yli ylemmän kvantifiointirajan (ULOQ), ilmoitetaan määrällä ULOQ, jos varsinaisia arvoja ei ole saatavilla.

<sup>a</sup> Log-muunnetut vasta-ainemäärät analysoitiin kovarianssianalyysimallilla (ANCOVA), jossa ryhmämuuttuja (tutkittavat iältään 6 kuukautta–5 vuotta ja nuoret aikuiset) oli kiinteänä vaikutuksena. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot, näiden erot ja 95 %:n luottamusväli on muutettu takaisin alkuperäiseen mittakaavaan esitystä varten.

<sup>b</sup> Vähintään samanarvoisuus on ilmoitettu, mikäli geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 0,67 pistearviolla > 0,8 ja serovasteen määrän eron kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10 % pistearviolla > -5 %.

<sup>c</sup> Lopulliset geometriset vasta-ainepitoisuudet (GMC), ilmoitettuna AU/ml, määritettiin käyttämällä SARS-CoV-2-mikroneutralisaatiomääritystä.

<sup>d</sup> Serovaste spesifiselle rokotteelle, joka saavuttaa SARS-CoV-2 RVP-neutraloivan vasta-ainepitoisuuden yksilötasolla, on määritelty protokollassa muutokseksi alle LLOQ:sta vähintään 4 x LLOQ:ksi, tai vähintään nelinkertaiseksi kasvuksi alkutasosta, mikäli se on vastaava tai korkeampi kuin LLOQ. Serovasteen 95 %:n luottamusväli on laskettu Clopper-Pearsonin menetelmällä.

<sup>e</sup> Serovasteen määrien eron 95 %:n luottamusväli on laskettu käyttämällä Miettinen-Nurminen (pisteytys) luottamusrajoja.

**Taulukko 6. Yhteenveto geometrinen keskiarvojen suhteista ja serovasteen määristä – 2–5 vuotta vanhojen tutkittavien vertailu 18–25-vuotiaisiin tutkittaviin – ensisijaisen immunogeenisuuden analyysiryhmä**

		2–5 vuotta n = 230	18–25 vuotta n = 291	2–5 vuotta/ 18–25 vuotta	
Analyysi	Aika-piste	GMC (95 %:n luottamus väli)*	GMC (95 %:n luottamusväli)*	GMC-suhde (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	Vähintään samanarvoisuuden kriteerit täytettiin (K/E) <sup>b</sup>

SARS-CoV-2-neutralisaatiotilanalyysi <sup>c</sup>	28 päivää toisen annoksen jälkeen	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,0 (0,9; 1,2)	K
		<b>Serovaste % (95 %:n luottamusväli)<sup>d</sup></b>	<b>Serovaste % (95 %:n luottamusväli)<sup>d</sup></b>	<b>Ero serovasteen määrissä % (95 %:n luottamusväli)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrinen keskiarvopitoisuus

n = niiden osallistujien määrä, joilla ei ollut puuttuvia tietoja alkutilanteessa tai päivän 57 aikaan.

\*Ilmoitettujen vasta-aineiden määrät, jotka olivat alle määrittelyn alemman kvantifointirajan (LLOQ), on korvattu määrällä 0,5 x LLOQ. Määrät, jotka olivat yli ylemmän kvantifointirajan (ULOQ), ilmoitetaan määrällä ULOQ, jos varsinaisia arvoja ei ole saatavilla.

<sup>a</sup> Log-muunnetut vasta-ainemäärät analysoitiin kovarianssianalyysimallilla (ANCOVA), jossa ryhmämuuttuja (tutkittavat iältään 6 kuukautta–5 vuotta ja nuoret aikuiset) oli kiinteänä vaikutuksena. Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvot, näiden erot ja 95 %:n luottamusväli on muutettu takaisin alkuperäiseen mittakaavaan esitystä varten.

<sup>b</sup> Vähintään samanarvoisuus on ilmoitettu, mikäli geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 0,67 pistearviolla > 0,8 ja serovasteen määrän eron kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10 % pistearviolla > -5 %.

<sup>c</sup> Lopulliset geometriset vasta-aineiden keskiarvopitoisuudet (GMC), ilmoitettuna AU/ml, määritettiin käyttämällä SARS-CoV-2-mikroneutralisaatiomäärittystä.

<sup>d</sup> Serovaste spesifiselle rokotteelle, joka saavuttaa SARS-CoV-2 RVP-neutraloivan vasta-ainepitoisuuden yksilötasolla, on määritelty protokollassa muutokseksi alle LLOQ:sta vähintään 4 x LLOQ:ksi, tai vähintään nelinkertaiseksi kasvuksi alkutasosta, mikäli se on vastaava tai korkeampi kuin LLOQ. Serovasteen 95 %:n luottamusväli on laskettu Clopper-Pearsonin menetelmällä.

<sup>e</sup> Serovasteen määrien eron 95 %:n luottamusväli on laskettu käyttämällä Miettinen-Nurminen (pisteytys) luottamusrajoja.

## Iäkkäät

Spikevax-rokotetta arvioitiin 6 kuukautta vanhoilla ja sitä vanhemmilla henkilöillä, mukaan lukien 3 768 vähintään 65-vuotiaasta tutkittavaa. Spikevax-rokotteen teho oli samanlainen iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) ja nuoremmilla aikuisilla tutkittavilla (18–64-vuotiailla).

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Spikevax-rokotteen käytöstä COVID-19-taudin estämisessä yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## Yleinen toksisuus

Yleisiä toksisuustutkimuksia tehtiin rotilla (jotka saivat lihakseen jopa 4 kertaa suurempia annoksia kuin ihmisten annos kahden viikon välein). Laboratoriokokeissa havaittiin ohimeneviä ja palautuvia muutoksia (mukaan lukien eosinofiilien määrän lisääntyminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan pidentyminen ja fibrinogeenien määrän lisääntyminen). Lisäksi havaittiin

ohimenevää ja palautuvaa injektiokohdan turvotusta ja punoitusta. Tulokset viittaavat siihen, että toksisuuspotentiaali ihmisillä on matala.

#### Genotoksisuus/karsinogeenisuus:

*In vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksia tehtiin rokotteen uudella SM-102-lipidikomponentilla. Tulokset viittaavat siihen, että toksisuuspotentiaali ihmisillä on matala. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

#### Lisääntymistoksisuus

Kehitystoksisuustutkimuksessa 0,2 ml rokoteformulaatiota, joka sisälsi saman määrän mRNA:ta (100 mikrogrammaa) ja muita aineosia kuin yhdessä ihmisille annettavassa Moderna COVID-19-rokotteen annoksessa, annettiin naarasrotille lihakseen neljässä tilanteessa: 28 ja 14 vrk ennen parittelua sekä gestaatiopäivinä 1 ja 13. SARS-CoV-2-vasta-ainevasteita todettiin emoilla parittelua edeltävältä ajalta alkaen tutkimuksen päättymiseen saakka rintaruokintapäivänä 21. Niitä havaittiin myös sikiöillä ja jälkeläisillä. Tutkimuksessa ei havaittu rokotteeseen liittyviä haittavaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, tiineyteen, alkion ja sikiön kehitykseen, jälkeläisten kehitykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Tietoja Spikevax-rokotteen istukan läpäisystä tai erittymisestä rintamaitoon ei ole.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

SM-102 (heptadekaani-9-yyli-8-[(2-hydroksietyyli)[6-okso-6-(undesyloksi)heksyyli]amino]oktanoaatti)

Kolesteroli

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

1,2-dimyristoyyli-rac-glysero-3-metoksipolyetyleeniglykoli-2000 (PEG2000-DMG)

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Etikkahappo

Natriumasetaattitrihydraatti

Sakkarosi

Injektioihin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa tai laimentaa.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton moniannosinjektiopullo (Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio ja Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio)

9 kuukautta -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa.

Tämän 9 kuukauden ajanjakson sisällä, pakastimesta ottamisen jälkeen avaamaton rokoteinjektiopullo voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, valolta suojattuna, enintään 30 vuorokauden ajan. Tämän ajanjakson sisällä kuljetukseen 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa voidaan käyttää enintään 12 tuntia (ks. kohta 6.4).

Avaamattomien rokotepullojen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus on myös osoitettu, kun niitä säilytetään 12 kuukauden ajan -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa **edellyttäen, että kun injektiopullo on sulatettu ja sijoitettu 2 °C – 8 °C:n lämpötilaan** valolta suojaan, **avaamaton injektiopullo**

**käytetään enintään 14 vuorokauden sisällä** (30 vuorokauden sijasta, kun valmistetta on säilytetty -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa 9 kuukauden ajan), kunhan 12 kuukauden kokonaissäilytysaikaa ei ylitetä.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Avaamaton injektiopullo voidaan säilyttää 8 °C – 25 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan pakastimessa pois ottamisen jälkeen.

Neulalla läpäisty moniannosinjektiopullo (Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio ja Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio)

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen stabiilisuus on osoitettu 19 tunnin osalta 2 °C – 25 °C:n lämpötilassa ensimmäisen neulalla läpäisyn jälkeen (sallitun käyttöjakson 30 vuorokautta tai 14 vuorokautta sisällä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ja mukaan lukien 24 tuntia 8 °C – 25 °C:n lämpötilassa). Mikrobiologiselta kannalta rokotetta on käytettävä välittömästi. Jos rokotetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku

9 kuukautta -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa.

Tämän 9 kuukauden ajanjakson sisällä, pakastimesta ottamisen jälkeen esitäytetty ruisku voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, valolta suojattuna, enintään 30 vuorokauden ajan (ks. kohta 6.4).

Avaamattomien esitäytettyjen ruiskujen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus on myös osoitettu, kun niitä säilytetään 12 kuukauden ajan -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa **edellyttäen, että kun esitäytetty ruisku on sulatettu ja sijoitettu 2 °C – 8 °C:n lämpötilaan** valolta suojaan, **esitäytetty injektioruisku käytetään enintään 14 vuorokauden sisällä** (30 vuorokauden sijasta, kun valmistetta on säilytetty -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa 9 kuukauden ajan), kunhan 12 kuukauden kokonaissäilytysaikaa ei ylitetä.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää 8 °C – 25 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan jääkaapista poistamisen jälkeen.

## 6.4 Säilytys

Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio ja Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio (moniannosinjektiopullot)

Säilytä pakastettuna -50 °C – -15 °C.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Avatun moniannosinjektiopullon säilytys, ks. kohta 6.3.

*Sulatettujen moniannosinjektiopullojen kuljetus nesteenä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa*

Jos kuljetus -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa ei ole toteutettavissa, saatavilla olevat tiedot tukevat yhden tai useamman sulatetun injektiopullon kuljetusta nestemäisessä tilassa enintään 12 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa (30 vuorokauden tai 14 vuorokauden kestoajan sisällä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa). Kun injektiopullot on sulatettu ja niitä on kuljetettu nesteenä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, niitä ei pidä pakastaa uudelleen ja ne on säilytettävä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ennen käyttöä.

Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio esitäytetty ruisku

Säilytä pakastettuna -50 °C – -15 °C.  
Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### *Sulatettujen esitäytettyjen ruiskujen kuljetus nesteenä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa*

Jos kuljetus -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa ei ole toteutettavissa, saatavilla olevat tiedot tukevat yhden tai useamman sulatetun injektiopullon kuljetusta nestemäisessä tilassa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa (30 vuorokauden tai 14 vuorokauden kestoajan sisällä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa). Kun injektiopullot on sulatettu ja niitä on kuljetettu nesteenä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, niitä ei pidä pakastaa uudelleen ja ne on säilytettävä 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ennen käyttöä.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

### Moniannosinjektiopullot

#### *Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio*

5 ml:n dispersio moniannosinjektiopullossa (tyypin 1 tai tyyppiä 1 vastaava lasi tai syklinen olefiinipolymeeri, jossa on sisäpinnan sulkupinnoite), jossa on tulppa (klooributyylilikumi) ja alumiinisinetillä varustettu punainen irti napsautettava muovikorkki.

Pakkauskoko: 10 moniannosinjektiopulloa. Yksi injektiopullo sisältää 5 ml.

#### *Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio*

2,5 ml:n dispersio moniannosinjektiopullossa (tyypin 1 tai tyyppiä 1 vastaava lasi tai syklinen olefiinipolymeeri, jossa on sisäpinnan sulkupinnoite), jossa on tulppa (klooributyylilikumi) ja alumiinisinetillä varustettu sininen irti napsautettava muovikorkki.

Pakkauskoko: 10 moniannosinjektiopulloa. Yksi injektiopullo sisältää 2,5 ml.

### Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku

0,5 ml dispersio esitäytetyssä ruiskussa (syklinen olefiinipolymeeri), jossa on mäntätulppa (päällystetty bromobutyylilikumi) ja kärjen suojuus (bromobutyylilikumia, ilman neulaa).

Esitäytetty ruisku on pakattu viiteen läpinäkyvään läpipainopakkaukseen, joissa kussakin läpipainopakkauksessa on 2 esitäytettyä ruiskua.

Pakkauskoko: 10 esitäytettyä ruiskua. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml. Esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää osittaisen määrän 0,25 ml antamiseen.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Rokotteen valmistelee ja antaa koulutettu terveydenhuollon ammattilainen käyttäen aseptista tekniikkaa dispersion steriiliyden varmistamiseksi.

Säilytä injektiopullot ja esitäytetyt ruiskut pakastettuna -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa.

Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### Moniannosinjektiopullo

Rokote on käyttövalmis sulattamisen jälkeen.

Ei saa ravistaa tai laimentaa. Pyörittele injektiopulloa varovasti sulattamisen jälkeen ja ennen jokaista rokotteen pullosta vetämistä.

#### *Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio*

Yhdestä injektiopullosta (punainen irti napsautettava korkki) voidaan ottaa enintään kymmenen (10) 0,5 ml:n annosta tai enintään kaksikymmentä (20) 0,25 ml:n annosta.

Tulppa on hyvä lävistää eri kohdasta jokaisella käyttökerralla. Älä lävistä injektiopulloa yli 20 kertaa.

Jokaisessa injektiopullossa on ylimääräinen ylitäyttö sen varmistamiseksi, että enintään kymmenen (10) 0,5 ml:n annosta tai enintään kaksikymmentä (20) 0,25 ml:n annosta voidaan antaa.

Varmista, että injektiopullossa on punainen irti napsautettava korkki ja että valmisteen nimi on Spikevax 0,2 mg/ml. Jos injektiopullossa on sininen irti napsautettava korkki ja valmisteen nimi on Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenveto.

Sulata kukin moniannosinjektiopullo ennen käyttöä seuraavien ohjeiden mukaisesti (taulukko 7). Anna jääkaapissa sulatetun injektiopullon lämmetä huoneenlämmössä 15 minuuttia ennen rokotteen antamista.

**Taulukko 7. Moniannosinjektiopullojen sulatusohjeet ennen käyttöä**

Pakkaus	Sulatusohjeet ja sulatuksen kesto			
	Sulatuslämpötila (jääkaapissa)	Sulatuksen kesto	Sulatuslämpötila (huoneenlämmössä)	Sulatuksen kesto
Moniannosinjektiopullo	2–8 °C	2 tuntia ja 30 minuuttia	15–25 °C	1 tunti

**Ohjeet sulatuksen jälkeen**

**Injektiopullo, jota ei ole läpäistä**

**Enimmäisaika**

- 30 päivä: Jääkaappi / Keskilämpötila: 2–8 °C
- 24 tuntia: Kylmälämpötila / Huoneenlämpö: 8–25 °C
- 14 päivä: Jääkaappi / Keskimääräinen huoneenlämpö: 2–8 °C
- 24 tuntia: Kylmälämpötila / Huoneenlämpö: 8–25 °C

**Injektiopullo, josta ensimmäinen annos on otettu**

**Enimmäisaika**

19 tuntia

Jääkaappi tai huoneenlämpö

Injektiopulloa säilytetään 2–25 °C:n lämpötilassa. Merkitse hävittämisen päivämäärä ja kelloaika injektiopullon etikettiin.

Hävitä injektiopullo 19 tunnin kuluttua.

Ota kutakin rokotusta varten tarvittava rokoteannos injektiopullostasi käyttämällä uutta steriiliä neulaa. Näin välttyään tartunnanaiheuttajien siirtymiseltä henkilöstä toiseen.

**Ruiskussa oleva annos on käytettävä välittömästi.**

Kun injektiopullo on läpäistä ja ensimmäinen annos annettu, rokote on käytettävä välittömästi ja hävitettävä 19 tunnin kuluttua.

Käyttämättä jäänyt rokote ja jäte läytyy hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**ÄLÄ KOSKAAN pakasta kertaalleen sulatettua rokotetta**

#### *Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio*

Yhdestä injektiopullosta (sininen irti napsautettava korkki) voidaan ottaa viisi (5) 0,5 ml:n annosta tai enintään kymmenen (10) 0,25 ml:n annosta.

Varmista, että injektiopullossa on sininen irti napsautettava korkki ja että valmisteen nimi on Spikevax 0,1 mg/ml. Jos injektiopullossa on sininen irti napsautettava korkki ja valmisteen nimi on Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenveto.

Tulppa on hyvä lävistää eri kohdasta jokaisella käyttökerralla.

Jokaisessa injektiopullossa on ylimääräinen ylitäyttö sen varmistamiseksi, että viisi (5) 0,5 ml:n annosta tai enintään kymmenen (10) 0,25 ml:n annosta voidaan antaa.

Sulata kukin moniannosinjektiopullo ennen käyttöä seuraavien ohjeiden mukaisesti (taulukko 8). Anna jääkaapissa sulatetun injektiopullon lämmentä huoneenlämmössä 15 minuuttia ennen rokotteen antamista.

**Taulukko 8. Moniannosinjektiopullojen sulatusohjeet ennen käyttöä**

Pakkaus	Sulatusohjeet ja sulatuksen kesto			
	Sulatuslämpötila (jääkaapissa)	Sulatuksen kesto	Sulatuslämpötila (huoneenlämmössä)	Sulatuksen kesto
Moniannosinjektiopullo	2–8 °C	2 tuntia ja 30 minuuttia	15–25 °C	1 tunti

**Ohjeet sulatuksen jälkeen**

**Injektiopullo, jota ei ole läpäisty**

**Enimmäisaikat**

- 30
päivää  
7 kuukauden kuluessa sulatuksesta  
2–8 °C
- 24
tuntia  
Enimmäisaika lämpötilassa  
8–25 °C
- 14
päivää  
Jääkaappi  
12 kuukauden kuluessa sulatuksesta  
2–8 °C
- 24
tuntia  
Enimmäisaika ja huoneenlämpö  
8–25 °C

**Injektiopullo, josta ensimmäinen annos on otettu**

**Enimmäisaika**

**19**

tuntia

Injektiopulloa säilytetään 2–25 °C:n lämpötilassa. Merkitse hävittämisen päivämäärä ja kelloaika injektiopullon etikettiin. Hävitä injektiopullo 19 tunnin kuluessa.

Ota kutakin rokotusta varten tarvittava rokoteannos injektiopullosta käyttämällä uutta steriiliä neulaa. Näin vältetään tartunnanaiheuttajien siirtymistä henkilöstä toiseen.  
**Ruiskussa oleva annos on käytettävä välittömästi.**

Kun injektiopullo on läpäisty ja ensimmäinen annos annettu, rokote on käytettävä välittömästi ja hävitettävä 19 tunnin kuluessa.

Käyttämättä jäänyt rokote ja jäte löytyy hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**ÄLÄ KOSKAAN pakasta kertaalleen sulatettua rokotetta**

## Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio ja Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio



### Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku

Esitäytetyn ruiskun sisältöä ei saa ravistaa eikä laimentaa.

Jokainen esitäytetty ruisku on vain kertakäyttöön. Rokote on käyttövalmis sulatuksen jälkeen.

Jokaisesta esitäytetystä ruiskusta voidaan antaa yksi (1) 0,5 ml:n annos. Esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää osittaisen määrän 0,25 ml antamiseen.

Spikevax toimitetaan esitäytetyssä kerta-annosruiskussa (ilman neulaa), joka sisältää 0,5 ml (50 mikrogrammaa) mRNA:ta, ja se on sulatettava ennen antamista.

Sulata jokainen esitäytetty ruisku ennen käyttöä seuraavien ohjeiden mukaisesti. Ruiskut voidaan sulattaa läpipainopakkauksissa (kukin läpipainopakkaus sisältää 2 esitäytettyä ruiskua) tai itse pahvikotelossa joko jääkaapissa tai huoneenlämmössä (taulukko 9). Anna jääkaapissa sulatetun ruiskun lämmetä huoneenlämmössä 15 minuuttia ennen rokotteen antamista.

### **Taulukko 9. Esitäytettyjen ruiskujen ja koteloiden sulatusohjeet ennen käyttöä**

Pakkaus	Sulatusohjeet ja sulatuksen kesto			
	Sulatuslämpötila (jääkaapissa) (°C)	Sulatuksen kesto (minuutteja)	Sulatuslämpötila (huoneenlämmössä) (°C)	Sulatuksen kesto (minuutteja)
Esitäytetty ruisku läpipainopakkauksessa	2–8	55	15–25	45
Pahvikotelo	2–8	155	15–25	140

Varmista, että esitäytetyn ruiskun valmistenimi on Spikevax 50 mikrogrammaa. Jos valmistenimi on Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenveto.



### *Esitäytettyjen ruiskujen käsittelyohjeet*

- Anna kunkin esitäytetyn ruiskun seistä huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) 15 minuutin ajan ennen antamista.
- Älä ravista.
- Esitäytetty ruisku pitää tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista.
- Spikevax on valkoinen tai luonnonvalkoinen dispersio. Se voi sisältää valkoisia tai läpikuultavia valmisteeseen liittyviä hiukkasia. Älä anna, jos rokote on värjäytynyt tai sisältää muita hiukkasia.
- Esitäytettyjen ruiskujen pakkauksissa ei ole neuloja.
- Käytä sopivan kokoista steriiliä neulaa lihaksensisäiseen injektioon (21 gaugen tai ohuempia neuloja).
- Poista neulan suojus kiertämällä vastapäivään.
- Kiinnitä neula kiertämällä myötäpäivään, kunnes neula asettuu lujasti ruiskuun.
- Poista neulan suojus, kun olet valmis antamaan injektion.
- Anna koko annos lihakseen.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. tammikuuta 2021  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. lokakuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09/2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.