

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 (nukleosidimodifioitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Taulukko 1: Vaikuttavat aineet ja niiden määrät vahvuuden ja pakkaustyyppin mukaan

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

		määrän 0,25 ml antamiseen.	
--	--	----------------------------	--

Elasomeraani on yksijuosteinen 5'-päinen lähetti-RNA (mRNA), joka on tuotettu käyttäen solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat viruksen S- eli piikkiproteiinia (SARS-CoV-2:n proteiini (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 6 kuukautta vanhoilla ja sitä vanhemmilla henkilöillä.

Tämän rokotteen käytön tulee olla virallisten suositusten mukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Katso taulukosta 2 annostus Spikevaxin vahvuuksien ja rokotustyyppin mukaan.

Taulukko 2. Spikevaxin annostus ensisijaisessa rokotusohjelmassa, kolmas annos vaikeasti immuunipuutteisille ja tehosteannoksena

Vahvuus	Rokotustyyppi	Ikä (iät)	Annos	Suositukset
Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio	Ensisijainen rokotusohjelma	12-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,5 ml), joissa 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), joissa 50 mikrogrammaa mRNA:ta	
	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, jotka ovat saaneet ensisijaisen Spikevax-rokotusohjelman tai ensisijaisen rokotusohjelman, joka koostuu toisesta mRNA-rokotteesta tai adenovirusvektorirokotteesta vähintään 3 kuukautta ensisijaisen rokotusohjelman loppuunsaattamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).
Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio ja Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio esitäytetty ruisku*	Ensisijainen rokotusohjelma†	6–11-vuotiaat lapset	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,5 ml), joissa 50 mikrogrammaa mRNA:ta	Kolmas annos voidaan antaa vähintään 28 vuorokauden kuluttua toisesta annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
		6 kuukautta - 5 vuotta vanhat lapset	Kaksi (2) annosta (kumpikin 0,25 ml), joissa 25 mikrogrammaa mRNA:ta, mikä on puolet 6-11-vuotiaiden lasten ensisijaisesta annoksesta*	
	Kolmas annos vaikeasti 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 kuluttua toisesta annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
		6 kuukautta - 5 vuotta vanhat lapset	Yksi (1) 0,25 ml:n annos, jossa 25 mikrogrammaa mRNA:ta*	

	Tehosteannos	12-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt	Yksi (1) 0,5 ml:n annos, jossa 50 mikrogrammaa mRNA:ta	Spikevax-rokotetta voidaan käyttää tehosteannoksena 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, jotka ovat saaneet ensisijaisen Spikevax-rokotusohjelman tai ensisijaisen rokotusohjelman, joka koostuu toisesta mRNA-rokotteesta tai adenovirusvektorirokotteesta vähintään 3 kuukautta ensisijaisen rokotusohjelman loppuunsaattamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).
		6–11-vuotiaat lapset	Yksi (1) 0,25 ml:n annos, jossa 25 mikrogrammaa mRNA:ta*	

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

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

‡Vaikeasti immuunipuutteisille 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, ≥ 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 rokotteen antoa noudatettavat varotoimet.

Ks. kohdasta 6.6 rokotteen 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

Jäljitettävyyys

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

Yliherkkyys ja anafylaksia

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

Rokottamisen jälkeen suositellaan vähintään 15 minuutin huolellista seurantaa. Seuraavia rokoteannoksia ei saa antaa henkilölle, jolle on tullut anafylaktinen reaktio Spikevax-rokotteelle.

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 useimmiten toisen annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Toisen ja kolmannen annoksen riskiprofiili näyttää olevan samanlainen.

Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että rokotuksen jälkeisen sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen kulku ei eroa tavanomaisesta sydänlihastulehduksesta tai sydänpussitulehduksesta.

Terveydenhuollon 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.

Terveydenhuollon 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 varoimista, ettei rokotettava vahingoita itseään pyörtyessään.

Akuutti 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 ja henkilöille, joilla on 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. Terveydenhuollon 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 ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, ei myöskään henkilöillä, jotka saavat immunosuppressanttihoitoa. Spikevax-rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla henkilöillä.

Suositus, jonka mukaan kolmannen annoksen antamista vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille tulisi harkita (ks. kohta 4.2), perustuu rajalliseen serologiseen näyttöön potilailla, joilla oli eliminsiirron 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 rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), 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 suhteessa raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Spikevax-rokotetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Vaikutuksia imetettäviin vastasyntyneisiin/vauvoihin ei ole odotettavissa, koska imettävien naisten systeeminen altistus on äärimmäisen pieni. Havainnointitiedot rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet imetettäviin vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Spikevax-rokotetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Spikevax-rokotteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittua suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Spikevax-rokotteella ei ole vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn tai ne ovat vähäisiä. Kuitenkin jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat 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 injeksiokohdassa (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 %), injeksiokohdan turvotus (14,7 %) ja punoitus (10 %). Haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät muutaman vuorokauden kuluessa rokotuksen jälkeen. Reaktogeenisten tapahtumien hieman pienempi esiintymistiheys oli yhteydessä suurempaan ikään.

Yleisesti ottaen joitakin haittavaikutuksia esiintyi enemmän nuoremmassa ikäryhmissä: kainaloiden turpoamisen/arkuuden, väsymyksen/uupumuksen, päänsärlyn, 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-rokotteeseen saaneilla ja lumelääkettä saaneilla tutkittavilla.

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

Tämä tutkimus muutettiin avoimeksi vaiheen 2/3 tutkimukseksi, jossa 1 346 12–17-vuotiasta tutkittavaa sai Spikevax-rokotteeseen tehosteannoksen vähintään 5 kuukauden kuluttua ensisijaisen rokotusohjelman 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 ensisijaisen rokotusohjelman (osassa 2) jälkeen 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 ensisijaisen rokotusohjelman 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 pediatriseen 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 ensisijaisen rokotusohjelman 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 ensisijaisen rokotusohjelman 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 ensisijaisen rokotusohjelman 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	Haittavaikutus/haittavaikutukset	
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Lymfadenopatia*	
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaksia Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Vähentynyt ruokahalu†	
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtynisyys/itkeminen†	
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky Uneliaisuus†	
	Melko harvinainen	Heitehuimaus	
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus‡ Hypoestesia Parestesia	
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus	
		Sydänpussitulehdus	
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi/oksentelu	
	Yleinen	Ripuli	
	Melko harvinainen	Vatsakipu§	
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma	
	Melko harvinainen	Urtikaria¶	
	Tuntematon	Erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskipu Nivelkipu	
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto#	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Injektiokohdan kipu Väsytys/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 lymfadenopatiana injektiokohdan puolella. Joissakin tapauksessa sitä ilmeni muissakin imusolmukkeissa (esim. kervikaalisissa, supraklavikulaarisissa).

† Havaittu pediatriassa populaatiossa (6 kuukautta–5 vuotta vanhoilla)

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

§ Vatsakipua havaittiin pediatriassa populaatiossa (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 haittatapahtumaa 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 ensisijaisesta rokotusohjelmasta. Tämän tutkimuksen avoimessa vaiheessa 167 näistä tutkittavista sai yksittäisen tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) vähintään 6 kuukautta sen jälkeen kun he saivat ensisijaisen rokotusohjelman toisen annoksen. Tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) erityisesti seurattujen haittavaikutusten profiili oli samanlainen kuin ensisijaisen rokotusohjelman toisen annoksen jälkeinen haittavaikutusprofiili.

Valikoitujen haittavaikutusten 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 haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista ja lisäämään tietoihin mukaan eränumeron, jos se on saatavilla.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen sattuessa suositellaan elintoimintojen seurantaa ja mahdollista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, muut virusrokotteet, ATC-koodi: J07BX03

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 aikaan T-solu- ja B-soluvasteet neutraloivien vasta-aineiden muodostamiseksi, 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 immunosuppressanteja 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[#] vaikeusasteesta riippumatta alkaen 14 vuorokautta toisen annoksen jälkeen – ensisijainen tehon analyysiryhmä (Per Protocol Set)

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 rokoteryhmässä. Lumeryhmässä raportoitiin 30 vaikea-asteista tapausta yhteensä 185 tapauksesta (16 %). Kolmestakymmenestä vaikea-asteista tautia sairastavasta tutkittavasta 9 joutui sairaalaan, joista 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 ensisijaisena rokotusohjelmalla. 149 tutkittavaa (tutkimussuunnitelman mukainen joukko) sai yhden tehosteannoksen (0,25 ml, 50 mikrogrammaa) vähintään 6 kuukauden kuluttua ensisijaisen rokotusohjelman 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 (ensisijainen rokotusohjelma) jälkeen vallinneeseen tilanteeseen.

Tehosteannoksen immunogeenisuus toisella myyntiluvan saaneella COVID-19-rokotteella suoritetun ensisijaisen rokotuksen jälkeen aikuisilla

Spikevax-rokotteella suoritetun heterologisen tehosterokotuksen turvallisuutta ja immunogeenisuutta tutkittiin tutkijatahon aloittamassa tutkimuksessa, johon osallistui 154 tutkittavaa. Minimiaikaväli ensisijaisen rokotusohjelman, 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-ainetitrit,

mitattuna pseudovirusneutralointimäärityksellä, arvioitiin päivänä 1 ennen antoa ja päivänä 15 ja päivänä 29 tehosteannoksen jälkeen. Tehosteaste osoitettiin ensisijaisesta rokotuksesta 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 ensisijaisesta rokotusohjelmasta riippumatta. Tehosteena käytetty annos oli tässä tutkimuksessa 100 mikrogrammaa. Neutraloivat vasta-ainetitterit, mitattuina pseudovirusneutralointimäärityksellä, arvioitiin vuorokauden 28 kohdalla tehosteannoksen jälkeen.

Neutraloiva vasta-aine B.1.617.2 (Delta) 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-tilanne 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. Lumelääkeriikissä oli neljä oireista COVID-19-tapausta.

Immunogeenisuus 12–17-vuotiailla nuorilla – Spikevax-rokotteen ensisijaisen rokotuksen jälkeen
Huonommuudettomuutta (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-infektioista 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). Huonommuudettomuuden kriteerit (geometristen keskiarvojen suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,67 ja serovasteen määrän eron 95 %:n luottamusvälin alaraja > -10 %) täytyivät.

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

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-tilanne 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-infektioista lähtötasolla. Neutraloivien vasta-ainetittereiden geometristen 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). Huonommuudettomuuden kriteerit (geometristen 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) ensisijaisen rokotusohjelman 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 huonommuudettomuuden 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 6–11-vuotiaat tutkittavat saivat yhden tehosteannoksen vähintään 6 kuukauden kuluttua ensisijaisen rokotusohjelman (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 ensisijaisen rokotusohjelman annoksen 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-tilanne 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 huonommuudettomuuden kriteerit (95 %:n luottamusvälin alaraja > 0,667); SRR:n ero oli 0,7 % (95 %:n luottamusväli: -3,5; 2,4), joka täytti huonommuudettomuuden kriteerit (SRR:n eron 95 %:n alaraja > -10 %).

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

Neutraloiva 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) suoritettiin 5 476 tutkittavalle, 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-tilanne 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 (Omicron) -variantti oli vallitseva kiertävä variantti.

Rokotteen teho (VE) 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 tehdystä tehotutkimuksessa) oli 36,8 % (95 %:n luottamusväli: 12,5; 54,0) 2–5-vuotiaille lapsille ja 50,6 % (95 %:n luottamusväli: 21,4; 68,6) 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 huonommuudettomuuden 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 huonommuudettomuuden 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 huonommuudettomuuden 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 huonommuudettomuuden 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 geometristen 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 luottamus- väli)*	GMC- suhde (95 %:n luottamus- väli) ^a	Huonommuu- tuuden kriteerit täytettiin (K/E) ^b
		1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	

SARS-CoV-2-neutralisaatioanalyysi ^c	28 päivää toisen annoksen jälkeen	Serovaste % (95 %:n luottamusväli)^d	Serovaste % (95 %:n luottamusväli)^d	Ero serovasteen määrissä % (95 %:n luottamusväli)^e	K
		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 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.

^a 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.

^b Huonommuttomuus 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 %.

^c Lopulliset geometriset vasta-aineiden keskiarvopitoisuudet (GMC), ilmoitettuna AU/ml, määritettiin käyttämällä SARS-CoV-2-mikroneutralisaatiomääritystä.

^d 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.

^e 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 luottamusväli)*	GMC (95 %:n luottamusväli)*	GMC-suhde (95 %:n luottamusväli)^a	Huonommuttomuuden kriteerit täytettiin (K/E)^b
SARS-CoV-2-neutralisaatioanalyysi ^c	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
		Serovaste % (95 %:n luottamusväli)^d	Serovaste % (95 %:n luottamusväli)^d	Ero serovasteen määrissä % (95 %:n luottamusväli)^e	
		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 määrittämisen 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.

^a 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.

^b Huonommuttomuus 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 %.

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

^d 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.

^e 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 yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän osalta COVID-19:n estämisessä (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, aktivoitujen 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 synnytyksen jälkeiseen 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

Sakkarooosi

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 kokonaissäilytysaika 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 vakaumus 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 rokote 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 $-50\text{ °C} - -15\text{ °C}$:n lämpötilassa.

Tämän 9 kuukauden ajanjakson sisällä, pakastimesta ottamisen jälkeen esitäytetty ruisku voidaan säilyttää jääkaapissa $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$: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 $-50\text{ °C} - -15\text{ °C}$:n lämpötilassa **edellyttäen että kun esitäytetty ruisku on sulatettu ja sijoitettu $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilaan** valolta suojaan, **esitäytetty injektioruisku käytetään enintään 14 vuorokauden sisällä** (30 vuorokauden sijasta, kun valmistetta on säilytetty $-50\text{ °C} - -15\text{ °C}$:n lämpötilassa 9 kuukauden ajan), kunhan 12 kuukauden kokonaissäilytysaikaa ei ylitetä.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää $8\text{ °C} - 25\text{ °C}$: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 $-50\text{ °C} - -15\text{ °C}$.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Avatun moniannosinjektiopullon säilytys, ks. kohta 6.3.

Sulatettujen moniannosinjektiopullojen kuljetus nesteenä $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa

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

Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio esitäytetty ruisku

Säilytä pakastettuna $-50\text{ °C} - -15\text{ °C}$.

Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Sulatettujen esitäytettyjen ruiskujen kuljetus nesteenä $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:n lämpötilassa

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Moniannosinjektiopullot

Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio

5 ml:n dispersio (tyypin 1 tai tyyppiä 1 vastaava lasi tai syklinen olefiinipolymeeri, jossa on sisäinen sulkupinnoite) moniannosinjektiopullossa, jossa on tulppa (klooributyylimikumi) ja punainen muovinen repäisykorkki, jossa on sinetti (alumiinisinetti).

Pakkausko: 10 moniannosinjektiopulloa. Yksi injektiopullo sisältää 5 ml.

Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio

2,5 ml:n dispersio (tyypin 1 tai tyyppiä 1 vastaava lasi tai syklinen olefiinipolymeeri, jossa on sisäinen sulkupinnoite) moniannosinjektiopullossa, jossa on tulppa (klooributyylimikumi) ja sininen muovinen repäisykorkki, jossa on sinetti (alumiinisinetti).

Pakkausko: 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 bromobutyylimikumi) ja kärjen suojuus (bromobutyylimikumi, ilman neulaa).

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

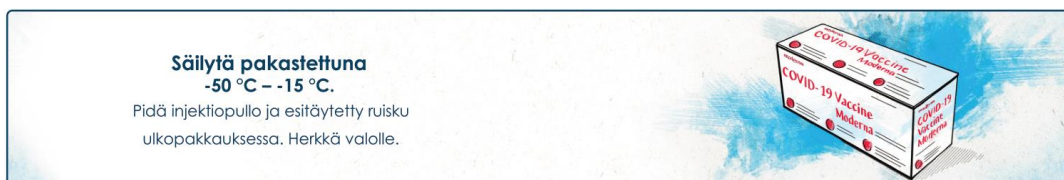
Pakkausko: 10 esitäytettyä ruiskua. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml. Esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää osittaisen määrän 0,25 ml antamiseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Injektiopulloja ja täytettyjä ruiskuja säilytetään pakastettuna -50 °C – -15 °C:n lämpötilassa.

Pakastesäilytys



Moniannosinjektiopullo

Rokote on käyttövalmis sulattamisen jälkeen.

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

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

Spikevax 0,2 mg/ml injektioneste, dispersio

Yhdestä injektiopullostas (punainen repäisykorkki) 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.

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 läpäisty

Enimmäisajat

- 30

päivää

Jääkaappi
9 kuukauden kestoajan sisällä
2–8 °C
- 24

tuntia

Kylmäsäilytys ja huoneenlämpö
8–25 °C
- 14

päivää

Jääkaappi
12 kuukauden kestoajan sisällä
2–8 °C
- 24

tuntia

Kylmäsäilytys ja huoneenlämpö
8–25 °C

Injektiopullo, josta ensimmäinen annos on otettu

Enimmäisaika

19

tuntia

Jääkaappi tai huoneenlämpö

Injektiopullon säilytetään 2–25 °C:n lämpötilassa. Merkitse hävittämisen päivämäärä ja kellon aika injektiopullon etikettiin.

Hävitä injektiopullo 19 tunnin kuluttua.

Ota kutakin rokotusta varten tarvittava rokoteannos injektiopullostasi 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 kuluttua.

Käyttämättä jäänyt rokote ja jäte täytyy hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

ÄLÄ KOSKAAN pakasta kertaalleen sulatettua rokotetta

Spikevax 0,1 mg/ml injektioneste, dispersio

Yhdestä injektiopullostasi (sininen repäisykorkki) voidaan ottaa viisi (5) (kukin 0,5 ml) tai enintään kymmenen (10) (kukin 0,25 ml) annosta.

Varmista, että injektiopullossa on sininen repäisykorkki ja että tuotteen nimi on Spikevax 0,1 mg/ml. Jos injektiopullossa on sininen repäisykorkki ja tuotteen 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 lämmetä 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

Jääkaappi
 9 kuukauden kestoaajan sisällä
 2-8 °C
- 24

tuntia

Kylmäsäilytys ja huoneenlämpö
 8-25 °C
 (TAI)
- 14

päivää

Jääkaappi
 12 kuukauden kestoaajan sisällä
 2-8 °C
- 24

tuntia

Kylmäsäilytys ja huoneenlämpö
 8-25 °C

Injektiopullo, josta ensimmäinen annos on otettu

Enimmäisaika

19

tuntia

Jääkaappi tai huoneenlämpö

injektiopullon säilytetään 2-25 °C:n lämpötilassa. Merkitse hävittämisen päivämäärä ja kellonaika injektiopullon etikettiin.

Hävitä injektiopullo 19 tunnin kuluttua.

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

Ruiskussa oleva annos on käytettävä välittömästi.

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

Käyttämättä jäänyt rokote ja jäte täytyy 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

Anto

Pyöritä injektiopulloa varovasti sulattamisen jälkeen ja ennen kunkin annoksen vetämistä pullosta. Pakastettu rokote on käyttövalmis sulatuksen jälkeen. **Älä ravista tai laimenna.**

Tarkasta ennen kunkin rokoteannoksen antamista:

Nesteen väri on **valkoinen tai vaalea** sekä injektiopullossa että ruiskussa

Tarkista nesteen määrä ruiskussa

Rokote voi sisältää valkoisia tai läpikuultavia hiukkasia.

Jos annos on väärä tai sinä näkyy värimuutoksia ja muita hiukkasia, älä anna rokotetta.

Spikevax 50 mikrogrammaa injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku

Esitätetyn ruiskun sisältöä ei saa ravistaa eikä laimentaa.

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

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

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

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

Taulukko 9. Esitätettyjen ruiskujen ja koteloiden sulatusohjeet ennen käyttöä

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

Varmista, että esitätetyn ruiskun valmisteen nimi on Spikevax 50 mikrogrammaa. Jos valmisteen nimi on Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 mikrogrammaa/25 mikrogrammaa tai Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenveto.

Kertakäyttöisten ruiskujen käsittelyohjeet

- Anna kunkin esitätetyn ruiskun seistä huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) 15 minuutin ajan ennen antamista.
- Älä ravista.
- Esitätetty ruisku pitää tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista.
- Spikevax on valkoinen tai luonnonvalkoinen dispersio. Se voi sisältää valkoisia tai läpikuultavia tuotteeseen liittyviä hiukkasia. Älä anna, jos rokote on värjäytynyt tai sisältää muita hiukkasia.
- Esitätettyjen 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

12/2022

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