

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon süstlis  
 COVID-19 mRNA vaktsiin (modifitseeritud nukleosiidiga)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tabel 1. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Tugevus	Pakend	Annus(ed)	Koostis annuse kohta
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi) /ml, süstedispersioon</b>	Mitmeannuseline 2,5 ml viaal (sinine eemaldatav kate)	5 annust, iga annus 0,5 ml	
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon</b>	Üheannuseline 0,5 ml viaal (sinine eemaldatav kate)	1 annus, iga annus 0,5 ml  Ainult ühekordseks kasutamiseks	Üks annus (0,5 ml) sisaldab 25 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini elasomeraani ja 25 mikrogrammi COVID-19 mRNA vaktsiini davesomeraani (lipiidsetes nanoosakestes).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi, süstedispersioon süstlis</b>	Süstel	1 annus, iga annus 0,5 ml  Ainult ühekordseks kasutamiseks	

Elasomeraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga mRNA, toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (algne) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Davesomeraan on üheaheelaline 5'-cap struktuuriga mRNA, toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) viiruse ogavalku (S-valku) kodeerivalt matriits-DNA-lt. SARS-CoV-2 omikroni alamvariantide BA.4 ja BA.5 S-valgud on identsed.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

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

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 on näidustatud eelnevalt vähemalt esmase COVID-19 vastase vaksineerimisskeemi läbinud 12-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks (vt lõigud 4.2 ja 5.1) SARS-CoV-2 viirusest põhjustatud COVID-19 ennetamiseks.

Vaktsiini tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhenditega.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 annus on 0,5 ml, mis manustatakse intramuskulaarselt.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 manustamise ja eelneva COVID-19 vaktsiini viimase annuse vahele peab jääma vähemalt 3 kuud.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 on näidustatud ainult eelnevalt vähemalt esmase COVID-19 vastase vaksineerimisskeemi läbinud isikutele.

Täpsemat teavet esmase vaksineerimisskeemi kohta 12-aastastele ja vanematele isikutele vt Spikevax 0,2 mg/ml süstedispersiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### *Lapsed*

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### *Eakad*

Eakatel vanuses  $\geq 65$  aastat ei ole annuse muutmise vajalik.

#### Manustamisviis

Vaktsiin tuleb manustada intramuskulaarselt. Eelistatud manustamiskoht on õlavarre deltalihas.

Seda vaktsiini ei tohi manustada intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

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

Ettevaatusabinõusid enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Juhiseid vaktsiini sulada laskmiseks, käitlemiseks ja hävitamiseks vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

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

### Ülitundlikkus ja anafülaksia

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

Pärast vaktsineerimist on soovitatav hoolikas jälgimine vähemalt 15 minuti jooksul. Isikutele, kellel tekkis anafülaksia pärast Spikevax'i (algne) eelmise annuse manustamist, ei tohi järgmisi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 annuseid manustada.

### Müokardiit ja perikardiit

Pärast Spikevax'iga (algne) vaktsineerimist esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk.

Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist annust (esimese annusega võrreldes) ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Teise ja kolmanda annuse riskiprofiil paistab olevat samasugune.

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

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

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

### Ärevusega seotud reaktsioonid

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

### Samaaegne haigus

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

### Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

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

### Kapillaaride lekke sündroomi ägenemine

On teatatud mõnest kapillaaride lekke sündroomi (CLS) ägenemise juhtumist, mis esinesid esimestel päevadel pärast Spikevax'iga (algne) vaktsineerimist. Tervishoiutöötajad peavad olema teadlikud kapillaaride lekke sündroomi nähtudest ja sümptomitest, et see seisund kiiresti ära tunda ja seda ravida. Isikute korral, kellel on anamneesis kapillaaride lekke sündroom, tuleb vaktsineerimine kavandada koostöös asjakohaste meditsiinieksperptidega.

### Immuunpuudulikkusega isikud

Immuunpuudulikkusega isikutel, sh immunosuppressantravi saavatel patsientidel, ei ole Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 efektiivsust ja ohutust hinnatud. Vaktsiini Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 efektiivsus võib immuunpuudulikkusega isikutel olla väiksem.

### Kaitse kestus

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

### Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Sarnaselt kõigile vaktsiinidele ei pruugi vaktsineerimine vaktsiiniga Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 anda kaitset kõigile vaktsiini saajatele.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

#### *Naatrium*

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 samaaegset manustamist muude vaktsiinidega ei ole uuritud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Kuid suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaktsineeriti Spikevax’iga (algne) raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaktsineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kuna erinevused vaktsiinide vahel piirduvad ogavalgu järjestusega ning reaktogeensuses kliiniliselt olulisi erinevusi ei ole, võib Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kasutada raseduse ajal.

### Imetamine

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Kuid kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast Spikevax’iga (algne) vaktsineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 võib kasutada imetamise ajal.

### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### *Täiskasvanud*

Spikevax'i (algne) ohutust hinnati käimasolevas III faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud kliinilises uuringus, mis viidi Ameerika Ühendriikides läbi 30 351 vähemalt 18-aastase või vanema osalejaga, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (algne) (n = 15 185) või platseebot (n = 15 166) (NCT04470427). Vaksineerimise ajal oli populatsiooni keskmine vanus 52 aastat (vahemik 18...95); 22 831 osalejat (75,2%) olid vanuses 18...64 aastat ja 7520 osalejat (24,8%) olid vanuses 65 aastat ja vanemad.

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

Üldiselt oli teatud kõrvaltoimete esinemus nooremates vanuserühmades suurem: täiskasvanutel vanuses 18...< 65 aastat oli aksillaarpiirkonna turse/valulikkuse, väsimuse, peavalu, lihasevalu, liigesevalu, külmavärinate, iivelduse/oksendamise ja palaviku esinemus suurem kui vanuserühmas 65 aastat ja üle selle. Paiksetest ja süsteemsetest kõrvaltoimetest teatati pärast teist annust sagedamini kui pärast esimest annust.

##### *Noorukid vanuses 12 kuni 17 aastat*

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

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

See uuring viidi üle avatud II/III faasi uuringuks, kus 1346 osalejat vanuses 12...17 aastat said Spikevax'i kordusannuse vähemalt 5 kuud pärast esmase vaksineerimisskeemi teise annuse saamist. Uuringu avatud perioodil täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

##### *Lapsed vanuses 6 aastat kuni 11 aastat*

Spikevax'i (algne) ohutusandmed lastel koguti käimasoleva randomiseeritud, vaatlejale pimendatud II/III faasi kliinilise uuringu käigus, mis viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja Kanadas (NCT04796896). Esimene osa on ohutuse, annuse valiku ja immunogeensuse uuringu avatud faas, kus osales 380 last vanuses 6 aastat kuni 11 aastat, kes said vähemalt 1 annuse (0,25 ml) Spikevax'i (algne). Teine osa on platseebokontrolliga ohutuse hindamise faas, kus osales 4016 last vanuses 6 aastat kuni 11 aastat, kes said vähemalt ühe annuse (0,25 ml) Spikevax'i (algne) (n = 3012) või platseebot (n = 1004). Teises osas ei osalenud ühtegi 1. osas osalenut. Spikevax'i (algne) saanute ja platseebot saanud osalejate demograafilised näitajad olid sarnased.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 6...11-aastastel osalejatel pärast esmast vaktsineerimisskeemi (II etapis) olid valu süstekohas (98,4%), väsimus (73,1%), peavalu (62,1%), müalgia (35,3%), külmavärinad (34,6%), iiveldus/oksendamine (29,3%), aksillaarne turse/hellus (27,0%), palavik (25,7%), erüteem süstekohas (24,0%), turse süstekohas (22,3%) ja artralgia (21,3%).

Uuringuplaani muudeti, et hõlmata tõhustusannuse avatud faas, kus osales 1294 uuritavat vanuses 6...11 aastat, kes said Spikevax'i kordusannuse vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimisskeemi teise annuse saamist. Uuringu avatud perioodil täiendavaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

#### *Lapsed vanuses 6 kuud kuni 5 aastat*

USA-s ja Kanadas on käimas II/III faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud uuring Spikevax'i (algne) ohutuse, talutavuse, reaktogeensuse ja efektiivsuse hindamiseks. Uuringusse kaasati 10 390 osalejat vanuses 6 kuud kuni 11 aastat, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (n = 7798) või platseebot (n = 2592).

Uuringusse kaasati lapsed kolmest vanuserühmast: 6 aastat kuni 11 aastat; 2 aastat kuni 5 aastat ja 6 kuud kuni 23 kuud. Laste uuringusse kaasati 6388 osalejat vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kes said vähemalt ühe annuse Spikevax'i (algne) (n = 4791) või platseebot (n = 1597). Spikevax'i (algne) ja platseebot saanud osalejate demograafilised näitajad olid sarnased.

Selles kliinilises uuringus olid 6 kuu kuni 23 kuu vanuste osalejate kõrvaltoimed pärast esmase vaktsineerimisskeemi manustamist ärritus/nutt (81,5%), süstekoha valu (56,2%), unisus (51,1%), isutus (45,7%), palavik (21,8%), süstekoha turse (18,4%), süstekoha erüteem (17,9%) ja aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (12,2%).

24 kuu kuni 36 kuu vanuste osalejate kõrvaltoimed pärast esmase vaktsineerimisskeemi manustamist süstekoha valu (76,8%), ärritus/nutt (71,0%), unisus (49,7%), isutus (42,4%), palavik (26,1%), süstekoha erüteem (17,9%), süstekoha turse (15,7%) ja aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (11,5%).

37 kuu kuni 5 aasta vanuste osalejate kõrvaltoimed pärast esmase vaktsineerimisskeemi manustamist olid süstekoha valu (83,8%), väsimus (61,9%), peavalu (22,9%), lihasevalu (22,1%), palavik (20,9%), külmavärinad (16,8%), iiveldus/oksendamine (15,2%), aksillaarpiirkonna turse/valulikkus (14,3%), liigesevalu (12,8%), süstekoha erüteem (9,5%), süstekoha turse (8,2%).

#### Kõrvaltoimete loend tabelina

All esitatud ohutusprofiil tugineb mitme platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmetele, kus osalesid:

- 30 351 täiskasvanut vanuses  $\geq 18$  aastat,
- 3726 noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat,
- 4002 last vanuses 6 aastat kuni 11 aastat,
- 6388 last vanuses 6 kuud kuni 5 aastat,
- ja turuletulekujärgsele kogemusele.

Teatatud kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele.

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras (tabel 2).

**Tabel 2. Spikevax'i (algne) kõrvaltoimed 6 kuu vanustel ja vanematel lastel ja isikutel kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal**

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime(d)
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Väga sage	Lümfadenopaatia*
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Teadmata	Anafülaksia Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Väga sage	Vähenenud söögiisu†
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Väga sage	Ärrituvus/nutt†
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Väga sage	Peavalu Unisus†
	Aeg-ajalt	Pearinglus
	Harv	Äge perifeerne näohalvatus‡ Hüpesteesia Paresteesia
<b>Südame häired</b>	Väga harv	Müokardiit Perikardiit
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhulahtisus
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu§
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria¶
	Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	Lihasevalu Liigesevalu
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Teadmata	Vererohke menstruatsioon#
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väga sage	Süstekoha valu Väsimus Külmavärinad Püreksia Süstekoha turse Süstekoha punetus
	Sage	Süstekoha urtikaaria Süstekoha lööve Hiline süstekoha reaktsioon♣
	Aeg-ajalt	Süstekoha kihelus
	Harv	Näoturse♥
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse

\* Lümfadenopaatiast teatati süstekohaga sama kehapoole aksillaarpiirkonna lümfadenopaatiaga. Mõnel juhul olid haaratud muud lümfisõlmed (nt kaela, rangluupealsed lümfisõlmed).

† Täheldatud lastel (vanus 6 kuud kuni 5 aastat).

‡ Ohutuse järelkontrolli perioodil teatasid kolm osalejat Spikevax'i (algne) rühmast ja üks osaleja platseeborühmast ägedast perifeersest näohalvatuses (Belli halvatus). Vaktsiinirühmas osalenutel avaldus see 22, 28 ja 32 päeva pärast teist annust.

§ Kõhuvalu täheldati lastel (vanuses 6...11 aastat): 0,2% Spikevax'i (algne) rühmas ja 0% platseeborühmas.

¶ On täheldatud kas ägeda algusega urtikaariat (avaldub mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist) või hilise algusega urtikaariat (avaldub kuni ligikaudu kaks nädalat pärast vaktsineerimist).

# Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.

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

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

Spikevax'i (algne) saanud 343 osalejale, kes olid uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused, oli reaktogeensus ja ohutusprofiil võrreldav SARS-CoV-2 suhtes seronegatiivsete osalejatega.

#### *Täiskasvanud (tõhustusannus)*

Spikevax'i (algne) tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust 18-aastastel ja vanematel osalejatel hinnatakse käimasolevas randomiseeritud, vaatlejale pimendatud, platseebokontrolliga, annuse kinnitamise II faasi uuringus (NCT04405076). Selles uuringus said 198 osalejat esmase vaktsineerimisskeemina kaks Spikevax'i (algne) vaktsineerimisskeemi annust (0,5 ml, 100 mikrogrammi 1-kuulise vahega). Selle uuringu avatud faasis said 167 neist osalejatest vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimisskeemi teist annust ühe tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi). Tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) puhul oli kõrvaltoimete profiil sarnane esmase vaktsineerimisskeemi teise annuse järgse profiiliga.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (tõhustusannus)*

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnatakse käimasolevas II/III faasi avatud uuringus 18-aastastel ja vanematel osalejatel (mRNA-1273-P205). Selles uuringus said 437 osalejat tõhustusannusena Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogrammi ja 377 osalejat said tõhustusannusena Spikevax'i (algne) 50 mikrogrammi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 reaktogeensusprofiil oli samasugune nagu teise tõhustusannusena manustatud Spikevax'i (algne) tõhustusannusel. Pärast vaktsiiniga Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 immuniseerimist oli ka kõrvaltoimete esinemissagedus samasugune või väiksem kui pärast esimest tõhustusannust Spikevax'iga (algne) (50 mikrogrammi) ja pärast Spikevax'iga (algne) (100 mikrogrammi) tehtud esmase vaktsineerimisskeemi teist annust. Uusi ohutussignaale ei tuvastatud.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Müokardiit*

Pärast Spikevax'iga (algne) vaktsineerimist on müokardiidi suurenenud risk suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogia uuringus hinnati Spikevax'i (algne) teise annuse manustamise järgselt suurenenud riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 1,316 (95% usaldusvahemik: 1,299...1,333) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 1,88 (95% usaldusvahemik: 0,956...2,804) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada kaudu ja lisada ka partii number, kui see on saadaval.

Ravimiamet

Koduleht: [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee)

## **4.9 Üleannustamine**

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



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Nii Spikevax (elasomeraan) kui ka Spikevax Original/Omicron BA.4-5 (elasomeraan/imelasomeraan) sisaldavad lipiidsetesse nanoosakestesse kapseldatud mRNA-d. mRNA kodeerib täispikka SARS-CoV-2 ogavalgu, mida on modifitseeritud 2 proliini asendamisega seitsmevalentse kordusega 1 domeenis (S-2P), mis stabiliseerib ogavalgu fusiooneelsesse konformatsiooni. Pärast intramuskulaarset süsti siseneb lipiidne nanoosake süstekoha ja dreenivate lümfisõlmede rakkudesse ja transpordib sedasi mRNA järjestuse rakku, kus see transleeritakse viiruse valguks. Organismi viidud mRNA ei sisene rakutuuma ega mõjuta genoomi, on mittereplitseeruv ja ekspresseerub transientselt peamiselt dendriitrakkudes ja subkapsulaarsetes siinuse makrofaagides. Seejärel tuvastavad immuunrakud ekspresseeritud, membraaniga seotud SARS-CoV-2 ogavalgu võõra antigeenina. See kutsub esile nii T-rakulise kui ka B-rakulise vastuse neutraliseerivate antikehade tekkeks, mis omakorda võib toetada COVID-19 vastase kaitse teket. Nukleosiidiga modifitseeritud mRNA on vaktsiinis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (elasomeraan/davesomeraan) lipiidsete osakeste kujul, mis võimaldab nukleosiidiga modifitseeritud mRNA toimetada peremeesrakkudesse, kus need ekspresseerivad SARS-CoV-2 S-antigeeni. Vaktsiin kutsub S-antigeeni suhtes esile immuunvastuse, mis kaitseb COVID-19 vastu.

#### Kliiniline efektiivsus

*Immunogeensus täiskasvanutel pärast tõhususannust vaktsiiniga Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi)*

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 tõhususannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnatakse käimasolevas II/III faasi avatud uuringus 18-aastastel ja vanematel osalejatel (mRNA-1273-P205). Selles uuringus said 437 osalejat tõhususannusena Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 mikrogrammi ja 377 osalejat said tõhususannusena Spikevax'i (algne) 50 mikrogrammi.

Uuringu P205 osas G hinnati Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust, kui seda manustada teise tõhususannusena täiskasvanutele, kes olid vähemalt 3 kuud enne uuringusse kaasamist saanud eelnevalt esmase vaktsineerimisskeemina 2 annust Spikevax'i (algne) (100 mikrogrammi) ja tõhususannusena Spikevax'i (algne) (50 mikrogrammi).

Uuringu P205 osas F said osalejad Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (25 mikrogrammi/25 mikrogrammi) teise tõhususannusena ja osa G rühm on kahevalentse vaktsiini Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 rühma uuringusisene mitte-samaaegne võrdlusrühm.

Selles uuringus põhines esmase immunogeensuse analüüs esmase immunogeensuse populatsioonil, kuhu arvati need osalejad, kellel uuringu alguses (enne tõhususannust) SARS-CoV-2 infektsiooni tunnused tõendatult puudusid. Esmases analüüsis oli algse SARS-CoV-2 hinnanguline neutraliseerivate antikehade geomeetriline keskmine tiiter (GMT) ja vastav 95% usaldusvahemik 28 päeva pärast kahevalentse Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ja algse Spikevax'i tõhususannuseid vastavalt 6422,3 (5990,1; 6885,7) ja 5286,6 (4887,1; 5718,9). Need GMTd näitavad kahevalentse Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ja algse Spikevax'i SARS-CoV-2 (D614G) algtüve vastase immuunvastuse suhet. GMR (97,5% usaldusvahemik) oli 1,22 (1,08; 1,37), mis vastab eelnevalt kindlaks määratud mittehalmemuse kriteeriumile (97,5% usaldusvahemiku alumine piir  $\geq 0,67$ ).

Kahevalentse Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ja algse Spikevax'i tõhususannuse rühmades oli 29. päeva hinnanguline Omicron BA.1 vastaste neutraliseerivate antikehade GMT vastavalt 2479,9 (2264,5; 2715,8) ja 1421,2 (1283,0; 1574,4) ning GMR (97,5% usaldusvahemik) oli 1,75 (1,49; 2,04), mis vastasid eelnevalt kindlaks määratud paremus kriteeriumile (usaldusvahemiku alumine piir  $> 1$ ).

### Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

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

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

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

COVID-19 juhtumid kinnitati pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja kliiniliste otsuste komitee (Clinical Adjudication Committee) otsusega. Vaktsiini üldine efektiivsus ja efektiivsus peamiste vanuserühmade kaupa on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3. Vaktsiini efektiivsusanalüüs: kinnitatud COVID-19<sup>#</sup> olenemata raskusastmest ja algusega vähemalt 14 päeva pärast 2. annust – uuringuplaanijärgne analüüs**

Vanuserühm (aastad)	Spikevax (algne)			Platseebo			Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)*
	Uuringus osalejad N	COVID-19 juhtumid n	Esmahaigestumus COVID-19 haigusse 1000 isikuaasta kohta	Uuringus osalejad N	COVID-19 juhtumid n	Esmahaigestumus COVID-19 haigusse 1000 isikuaasta kohta	
Kokku (≥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	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 to <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE; 100)

<sup>#</sup> COVID-19: sümptomaatiline COVID-19: nõutav oli positiivne RT-PCR-i tulemus ja vähemalt 2 süsteemset sümptomit või 1 hingamisteede sümptom. Juhud algusega 14 päeva pärast 2. annust.

\* Vaktsiini efektiivsus ja 95% usaldusvahemik (CI) stratifitseeritud Coxi võrdelise riski mudeli põhjal

\*\* Usaldusvahemik ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks. Mitmekordseks võrdluseks kohandatud statistiline analüüs tehti vaheanalüüsis väiksema arvu COVID-19 juhtudega ja tulemusi siin esitatud ei ole.

Kõigi PPS-populatsiooni kuulunud osalejate seas ei teatatud vaktsiinirühmas ühestki raske COVID-19 juhust, võrreldes platseeborühmas 30 juhuga 185-st (16%). 30 raske haigusega uuringus osalejast vajab 9 haiglaravi, kellest omakorda kaks vajab intensiivravi. Suurem osa rasketest juhtumitest vastas ainult raske haiguse hapnikuga küllastatuse (SpO<sub>2</sub>) kriteeriumile (ruumiõhuga SpO<sub>2</sub> ≤ 93%).

Spikevax'i (algne) efektiivsus COVID-19 ennetamisel, olenemata varasemast SARS-CoV-2 infektsioonist (määratleti uuringu alguses seroloogilise ja ninaneelu tampooniproovi analüüsiga), oli 14 päeva pärast 2. annust 93,6% (95% usaldusvahemik 88,6; 96,5%).

Peale selle näitas efektiivsuse esmase tulemusnäitaja alarühmade analüüs sarnaseid efektiivsuspunktide hinnanguid erineva soo, etnilise päritolu korral ning raske COVID-19 tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate korral.

*Immunogeensus täiskasvanutel – pärast tõhustusannuse manustamist (0,25 ml, 50 mikrogrammi)*  
Spikevax'i (algne) tõhustusannuse ohutust, reaktogeensust ja immunogeensust hinnatakse käimasolevas randomiseeritud, vaotlejale pimendatud, platseebokontrolliga, annuse kinnitamise II faasi uuringus osalevatel 18-aastastel ja vanematel uuritavatel (NCT04405076). Selles uuringus said 198 osalejat kaks Spikevax'i (algne) esmase vaksineerimisskeemi annust (0,5 ml, 100 mikrogrammi 1-kuulise vahega). Selle uuringu avatud faasis said 149 osalejat (uuringuplaanijärgne populatsioon) ühekordse tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) vähemalt 6 kuud pärast esmase vaksineerimisskeemi teise annuse saamist. Näidati, et ühekordne tõhustusannus (0,25 ml, 50 mikrogrammi) andis tulemuseks tõhustusannusele eelneva neutraliseerivate antikehade geomeetrilise keskmise 12,99-kordse suurenemise (*geometric mean fold rise*, GMFR) (95% CI: 11,04, 15,29) võrreldes 28. päevaga pärast tõhustusannust. Neutraliseerivate antikehade GMFR oli 28 päeva pärast 2. annust (esmane vaksineerimisskeem) võrreldes kuni 28 päeva pärast tõhustusannuse manustamist 1,53 (95% CI: 1,32, 1,77).

*Tõhustusannuse immunogeensus täiskasvanutel pärast esmast vaksineerimist teise heakskiidetud COVID-19 vaktsiiniga*

Spikevax'i (algne) heteroloogse tõhustusannuse ohutust ja immunogeensust uuriti uuringuarsti algatatud uuringus, kuhu kaasati 154 osalejat. Minimaalne ajavahemik esmaste vaksineerimisskeemide (kus kasutati vektoril põhinevat või RNA-põhist COVID-19 vaktsiini) ning Spikevax'i (algne) tõhustusannuse vahel oli 12 nädalat (vahemik: 12...20,9 nädalat). Selles uuringus kasutatud tõhustusannus oli 100 mikrogrammi. Pseudoviiruse neutraliseerimisanalüüsiga mõõdetud neutraliseerivate antikehade tiitreid hinnati 1. päeval enne manustamist ning 15. ja 29. päeval pärast tõhustusannuse manustamist. Tõhustusannusele tekkis vastus olenemata esmasest vaksineerimisest.

Saadaval on ainult lühiajalised immunogeensuse andmed; pikaajaline kaitse ja immunoloogiline mälu on hetkel teadmata.

*Seitsme COVID-19 vaktsiini ohutus ja immunogeensus kolmanda annusena (tõhustusannus)*  
*Ühendkuningriigis*

COV-BOOST on mitmekeskuseline randomiseeritud, uuringuarsti algatatud II faasi uuring COVID-19 vastase kolmanda ehk tõhustusannusega vaksineerimise kohta, mille alarühmas uuritakse detailset immunoloogiat. Uuringus osalesid 30-aastased või vanemad heas tervislikus seisundis täiskasvanud (lubatud olid kerged kuni mõõdukad hästi ravile alluvad kaasuvad haigused), kes olid saanud kaks annust kas Pfizer-BioNTech'i või Oxford-AstraZeneca vaktsiini (esimene annus 2020. aasta detsembris, 2021. aasta jaanuaris või 2021. aasta veebruaris) ja kellel oli uuringusse kaasamise ajaks möödunud teise annuse saamisest vähemalt 84 päeva. Spikevax (algne) tõhustas antikeha- ja neutraliseerivaid reaktsioone ning oli hästi talutav olenemata esmasest vaksineerimisskeemist. Selles uuringus kasutatud tõhustusannus oli 100 mikrogrammi. Pseudoviiruse neutraliseerimisanalüüsiga mõõdetud neutraliseerivate antikehade tiitreid hinnati 28. päeval pärast tõhustusannuse manustamist.

*B.1.6172 (Delta) variandi vastaste neutraliseerivate antikehade olemasolu täiskasvanutel enne ja pärast tõhustusannuse manustamist*

Pseudoviiruse neutraliseerimisanalüüsi (PsVNA) tulemused B1.6172 (Delta) variandi puhul, mis määrati kindlaks enne tõhustusannuse manustamist ja 29. päeval pärast tõhustusannuse manustamist, näitasid, et Spikevax'i (algne) tõhustusannuse (0,25 ml, 50 mikrogrammi) manustamine täiskasvanutele põhjustas delta variandi vastaste neutraliseerivate antikehade arvu 17-kordse suurenemise võrreldes tõhustusannusele eelnevate näitajatega (GMFR = 17,28; 95% CI: 14,38; 20,77; n = 295).

### *Kliiniline efektiivsus noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat*

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

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

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

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

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

*Immunogeensus noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat – pärast Spikevax'i (algne) tõhustusannust*  
Selle uuringu tõhustusannuse faasi immunogeensuse peaesmärk oli tuletada tõhustusannuse efektiivsus 12...17-aastastel osalejatel, võrreldes tõhustusannusejärgseid immuunvastuseid (29. päev) esmase vaksineerimiskeemi 2. annuse (57. päev) järgsete immuunvastustega täiskasvanute uuringus osalenud noortel täiskasvanutel (18...25-aastased). Spikevax'i 50-mikrogrammise korduvaannuse efektiivsus tuletatakse juhul, kui tõhustusannusejärgsed immuunvastused (neutraliseerivate antikehade [*neutralising antibodies*, nAb] geomeetiline keskmine kontsentratsioon [*geometric mean concentration*, GMC] ja seroloogilise vastuse määr) vastavad eelnevalt kindlaksmääratud mittehalvemuskriteeriumidele (nii GMC kui ka seroloogilise vastuse määra puhul) võrreldes nendega, mis saadi keskses täiskasvanute efektiivsusuuringus pärast Spikevax'i esmast vaksineerimiskeemi (annus 100 mikrogrammi) noorte täiskasvanute (18...25-aastased) alarühmas.

Selle uuringu avatud faasis said 12...17-aastased osalejad ühe tõhustusannuse vähemalt 5 kuud pärast esmase vaksineerimiskeemi lõppu (kaks annust 1-kuulise vahega). Esmasesse immunogeensusanalüüsi populatsiooni kuulus 257 osalejat, kes olid selles uuringus tõhustusannuse saanud, ja noorte täiskasvanute uuringus (vanuses  $\geq 18$  kuni  $\leq 25$  aastat) osalenud randomeeritud populatsioon, mis hõlmas 295 osalejat, kes olid eelnevalt läbinud Spikevax'i esmase vaksineerimiskeemi (2 annust 1-kuulise vahega). Mõlemas analüüsipopulatsiooni kaasatud osalejate rühmas puudusid seroloogilised või virooloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta enne esmase vaksineerimiskeemi esimest annust ja enne tõhustusannuse manustamist.

Noorukite tõhustusannuse 29. päeva GMC GMR võrreldes noorte täiskasvanutega: 57. päeva GMR oli 5,1 (95% CI: 4,5, 5,8), mis vastab mittehalvemuskriteeriumidele (st 95% CI alumine piir > 0,667 (1/1,5); punkthinnang  $\geq 0,8$ ); seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,7% (95% CI: -0,8; 2,4), mis

vastab mittehalvemuskriteeriumidele (seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% alumine piir > -10%).

Kahesaja viiekümne seitsmel (257) osalejal oli nAb GMC enne tõhustusannuse saamist (tõhustussannus – 1. päev) 400,4 (95% CI: 370,0, 433,4); 29. päeval pärast tõhustusannust oli GMC 7172,0 (95% CI: 6610,4; 7781,4). Kahekümne üheksandaks (29) päevaks pärast tõhustusannuse saamist suurenes GMC ligikaudu 18 korda võrreldes tõhustusannuse manustamiseelse GMC-ga, mis näitab tõhustusannuse efektiivsust noorukite puhul. Seroloogilise vastuse määr oli 100 (95% CI: 98,6; 100,0).

Seega olid immunogeensuse peaesmärgi eelmäaratud edukriteeriumid täidetud, võimaldades seega tuletada vaktsiini efektiivsusandmeid täiskasvanute uuringu põhjal.

#### *Kliiniline efektiivsus lastel vanuses 6 aastat kuni 11 aastat*

Laste uuring on käimasolev randomiseeritud, platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud kliiniline II/III faasi uuring, mille eesmärk on hinnata Spikevax'i (algne) ohutust, reaktogeensust ja efektiivsust lastel vanuses 6 aastat kuni 11 aastat Ameerika Ühendriikides ja Kanadas (NCT04796896). Uuringusse ei kaasatud osalejaid, kellel oli SARS-CoV-2 infektsiooni teadaolev anamnees. Kokku randomiseeriti 4 011 osalejat suhtega 3 : 1 saama 1-kuulise vahega 2 annust Spikevax'i (algne) või füsioloogilise lahuse platseebot.

Uuringuplaanijärgne populatsioon teiseses efektiivsusanalüüsis, milles hinnati COVID-19 kinnitatud juhtumeid kuni andmete kogumise lõpetamiseni kuupäevaga 10. november 2021, hõlmas 3497 osalejat, kes said kaks annust (0,25 ml vaksineerimisskeemi alguses ja 1 kuu möödudes) Spikevax'i (algne) (n = 2644) või platseebot (n = 853) ja kelle SARS-CoV-2 staatus oli uuringu alguses negatiivne. Spikevax'i (algne) saanute ja platseebot saanud osalejate demograafilistes näitajates märkimisväärseid erinevusi ei olnud.

COVID-19 määratleti kui sümptomaatiline COVID-19, nõutav oli positiivne RT-PCR tulemus ja vähemalt 2 süsteemset sümptomit või 1 hingamisteede sümptom. Juhud algusega 14 päeva pärast teise annuse saamist.

Spikevax'i (algne) rühmas esines kolm COVID-19 juhtu (0,1%) ja platseeborühmas neli COVID-19 juhtu (0,5%).

#### *Immunogeensus lastel vanuses 6...11 aastat*

Analüüs, milles hinnati SARS-CoV-2 50% neutraliseerivaid tiitreid ja seroloogiliste vastuste määrasid 28 päeva pärast 2. annust, viidi läbi laste uuringus 6...11-aastaste laste alarühmas (n = 319) ja täiskasvanute uuringus osalenud 18...25-aastastel (n = 295) isikutel. Uuritavatel ei olnud uuringu alguses eelneva SARS-CoV-2 infektsiooni kohta immunoloogilisi ega virooloogilisi tõendeid. Neutraliseerivate antikehade tiitri GMR 6...11-aastastel lastel võrreldes 18...25-aastaste isikutega oli 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,1% (95% CI: -1,9; 2,1). Mittehalvemuse kriteeriumid (GMR-i 95% CI alumine piir > 0,67 ja seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% CI alumine piir > -10%) täideti.

#### *Immunogeensus lastel vanuses 6 kuni 11 aastat – pärast Spikevax'i (algne) tõhustusannust*

Selle uuringu tõhustusannuse faasi immunogeensuse peaesmärk on tuletada tõhustussannuse efektiivsus 6...11-aastastel osalejatel, võrreldes tõhustusannusejärgseid immuunvastuseid (29. päev) esmase vaksineerimisskeemi 2. annuse (57. päev) järgsete immuunvastustega 93% efektiivsusega uuringus osalenud noortel täiskasvanutel (18...25-aastased). Spikevax'i 25-mikrogrammise korduvaannuse efektiivsus tuletatakse juhul, kui tõhustusannusejärgsed immuunvastused [(neutraliseerivate antikehade [*neutralising antibodies*, nAb] geomeetriline keskmine kontsentratsioon [*geometric mean concentration*, GMC] ja seroloogilise vastuse määr) vastavad eelnevalt kindlaksmääratud mittehalvemuskriteeriumidele (nii GMC kui ka seroloogilise vastuse määra puhul) võrreldes nendega, mis saadi keskses täiskasvanute efektiivsusuuringus pärast Spikevax'i esmast vaksineerimisskeemi (annus 100 mikrogrammi) noorte täiskasvanute (18...25-aastased) alarühmas.

Selle uuringu avatud faasis said 6...11-aastased osalejad ühe tõhustusannuse vähemalt 6 kuud pärast esmase vaktsineerimisskeemi lõppu (kaks annust 1-kuulise vahega). Esmasesse immunogeensusanalüüsi populatsiooni kuulus 95 osalejat vanuses 6...11 aastat, kes olid saanud tõhustusannuse, ja noorte täiskasvanute uuringus osalenud randomeeritud populatsioon, mis hõlmas 295 osalejat, kes olid saanud 2 annust Spikevax'i 1-kuulise vahega. Mõlemas analüüsipopulatsiooni kaasatud osalejate rühmas puudusid seroloogilised või viroloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta enne esmase vaktsineerimisskeemi esimest annust ja enne tõhustusannuse manustamist.

Üheksakümne viiel (95) osalejal oli GMC 29 päeva pärast tõhustusannuse saamist 5847,5 (95% CI: 4999,6; 6839,1). Seroloogilise vastuse määr oli 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Uuringuplaanijärgses immunogeensuse alarühmas osalenud 6...11-aastastel lastel, kelle SARS-CoV-2 staatus oli enne tõhustusannuse saamist negatiivne, uuriti neutraliseerivate antikehade sisaldust seerumis ning sisalduste erinevust võrreldes noorte täiskasvanutega (18...25-aastased). Kaksikümmend üheksa (29) päeva pärast tõhustusannuse saamist oli GMC GMR võrreldes noorte täiskasvanute GMC GMR-iga 57 päeva pärast tõhustusannuse saamist 4,2 (95% CI [3,5; 5,0]), mis vastab mittevähemuskriteeriumidele (st 95% CI alumine piir > 0,667); seroloogilise vastuse määrade erinevus oli 0,7% (95% CI: -3,5; 2,4), mis vastab mittehalvemuskriteeriumidele (seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% alumine piir > -10%).

Seega olid immunogeensuse peaesmärgi eelmääratud edukriteeriumid täidetud, võimaldades seega tuletada vaktsiini efektiivsusandmeid täiskasvanute uuringu põhjal. Nelja nädala jooksul pärast tõhustusannuse manustamist ilmnenud kiire immuunreaktsioon annab tunnistust Spikevax'i esmase vaktsineerimisskeemi efektiivsusest.

#### *B.1.6172 (Delta) variandi vastased neutraliseerivad antikehad 6...11-aastastel lastel*

Käimasoleva laste uuringu uuringuplaanijärgse immunogeensuse alarühma (n = 134) seerumiproove, mis koguti uuringu alguses ja 57. päeval, hinnati PsVNA-ga B.1.6172 (Delta) variandi osas. Delta variandi puhul oli GMFR lastel vanuses 6...11 aastat uuringu algusest kuni 57. päevani 81,77 (95% CI: 70,38; 95,00) (möödetud PsVNA-ga). Lisaks vastas 99,3% lastest seroloogilise vastuse määratlusele.

#### *Kliiniline efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat*

Käimas on II/III faasi uuring Spikevax'i ohutuse, talutavuse, reaktogeensuse ja efektiivsuse hindamiseks 6 kuu kuni 11 aasta vanustel tervetel lastel. Uuringusse kaasati lapsed kolmest vanuserühmast: 6 aastat kuni 11 aastat; 2 aastat kuni 5 aastat ja 6 kuud kuni 23 kuud.

Kirjeldava efektiivsusanalüüsiga hinnati andmete kogumise lõppkuupäevaks 21. veebruar 2022 kogunenud COVID-19 juhtude arvu 5476 osalejal vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kes said kaks annust (uuringu alguses ja 1 kuu möödumisel) kas Spikevax'i (n = 4105) või platseebot (n = 1371) ning kellel uuringu alguses oli negatiivne SARS-CoV-2 staatus (efektiivsuse hindamise uuringuplaanijärgne populatsioon). Spikevax'i ja platseebot saanud osalejate demograafilistes näitajates märkimisväärsed erinevusi ei olnud.

Teise annuse järgse efektiivsuse järelkontrolli mediaankestus oli 2 aasta kuni 5 aasta vanustel osalejatel 71 päeva ja 6 kuu kuni 23 kuu vanustel osalejatel 68 päeva.

Selles uuringus vaadeldi vaktsiini efektiivsust ajal, kui ringluses oli valdavalt variant B.1.1.529 (Omikron).

Uuringu 2. osas efektiivsuse hindamise uuringuplaanijärgses populatsioonis 14 päeva või rohkem pärast 2. annust tekkinud COVID-19 juhtude osas (kasutades P301 COVID-19 juhu määratlust, st määratlust, mida rakendati keskses efektiivsusuuringus täiskasvanutel) oli vaktsiini efektiivsus (VE) 2 aasta kuni 5 aasta vanustel lastel 36,8% (95% CI: 12,5; 54,0) ja 6 kuu kuni 23 kuu vanustel lastel 50,6% (95% CI: 21,4; 68,6).

### Immunogeensus 6 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel

Selles uuringu 2. osas oli 2 aasta kuni 5 aasta vanuste laste immunogeensususe hindamise uuringuplaanijärgse alarühma (n = 264; 25 mikrogrammi) 57. päeva võrdluses noorte täiskasvanutega (n = 295; 100 mikrogrammi) neutraliseerivate antikehade tiitrite geomeetriline keskmine määr 1,014 (95% CI: 0,881; 1,167), millega mittehalvemuse kriteeriumid (st GMR-i 95% CI alumine piir  $\geq 0,67$ ; punkthinnang  $\geq 0,8$ ) täideti. Neil lastel oli geomeetrilise keskmise suurenemine (GMFR) uuringueelsest 57. päevaks 183,3 (95% CI: 164,03; 204,91). Laste ja noorte täiskasvanute vaheline erinevus seroloogilise vastuse määrades oli -0,4% (95% CI: -2,7%, 1,5%), mis samuti vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (95% CI alumine piir seroloogilise vastuse määrade erinevusel  $> -10\%$ ).

Selles uuringu 2. osas oli 6 kuu kuni 23 kuu vanuste laste immunogeensususe hindamise uuringuplaanijärgse alarühma (n = 230; 25 mikrogrammi) 57. päeva võrdluses noorte täiskasvanutega (n = 295; 100 mikrogrammi) neutraliseerivate antikehade tiitrite geomeetriline keskmine määr 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470), millega mittehalvemuse kriteeriumid (st GMR-i 95% CI alumine piir  $\geq 0,67$ ; punkthinnang  $\geq 0,8$ ) täideti. Imikute/väikelaste ja noorte täiskasvanute vaheline erinevus seroloogilise vastuse määrades oli 0,7% (95% CI: -1,0%, 2,5%), mis samuti vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (95% CI alumine piir seroloogilise vastuse määrade erinevusel  $> -10\%$ ).

Seega on mõlemas vanuserühmas eelmääratletud primaarse immunogeensususe eesmärgi saavutamise kriteeriumid täidetud, mis võimaldab järeldada, et 25-mikrogrammine annus on efektiivne nii 2 aasta kuni 5 aasta vanustel lastel kui ka 6 kuu kuni 23 kuu vanustel imikutel ja väikelastel (tabelid 4 ja 5).

**Tabel 4. Geomeetrilise keskmise kontsentratsiooni määrade ja seroloogilise vastuse määrade kokkuvõte: 6 kuu kuni 23 kuu vanuste ning 18 aasta kuni 25 aasta vanuste osalejate võrdlus – uuringuplaanijärgne immunogeensususe hindamise populatsioon**

		6 kuud kuni 23 kuud n = 230	18 aastat kuni 25 aastat n = 291	6 kuud kuni 23 kuud / 18 aastat kuni 25 aastat	
Analüüs	Aja- punkt	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC suhe (95% CI) <sup>a</sup>	Kas mittehalvemuse eesmärk täideti (J/E) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutraliseerimis analüüs <sup>c</sup>	28 päeva pärast 2. annust	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Seroloogiline vastus % (95% CI) <sup>d</sup>	Seroloogiline vastus % (95% CI) <sup>d</sup>	Seroloogilise vastuse määrade erinevus % (95% CI) <sup>e</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (*geometric mean concentration*)

n = osalejate arv, kelle kohta on olemas andmed uuringu algusest ja 57. päevast

\* Alumisest määramispiirist (*lower limit of quantification*, LLOQ) väiksemad antikehade väärtused on asendatud väärtusega 0,5 x LLOQ. Ülemisest määramispiirist (*upper limit of quantification*, ULOQ) suuremad väärtused on juhul, kui tegelikud väärtused ei ole kättesaadavad, asendatud ULOQ väärtusega.

<sup>a</sup> Logaritmitseendatud antikehade arvu analüüsiti kovariatsioonanalüüsi (ANCOVA) mudeli abil, milles fikseeritud mõjuna kasutati rühma tunnust (osalejad vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ning noored täiskasvanud). Saadud vähimruutude keskmised, vähimruutude keskmiste erinevus ja 95% usaldusvahemik on esitlemiseks algsesse skaalasse tagasi teisendatud.

<sup>b</sup> Mittehalvemus loeti tõendatuks, kui GMC määrade kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir on suurem kui 0,67 ja punkthinnang  $> 0,8$ , ning seroloogilise vastuse määrade erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir on suurem kui -10% ja punkthinnang  $> -5\%$ .

<sup>c</sup> Lõplik antikehade kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (*geometric mean antibody concentrations*, GMC) AU/ml määrati SARS-CoV-2 mikroneutralisatsiooni analüüsiga.

<sup>d</sup> Vaktsineerimisest tulenev seroloogiline vastus – SARS-CoV-2-spetsiifiline RVP neutraliseerivate antikehade kontsentratsioon osaleja tasandil – on uuringuplaanis määratletud kui muutus alumisest

määramispiirist (LLOQ) väiksemast väärtusest väärtusele, mis on võrdne või suurem kui 4 x LLOQ, või väärtuse vähemalt 4-kordne suurenemine juhul, kui algväärtus on alumise määramispiiri väärtusega võrdne või sellest suurem. Seroloogilise vastuse 95% usaldusvahemik on arvutatud Clopperi-Pearsoni meetodil.  
<sup>e</sup> Seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% usaldusvahemik on arvutatud Miettineni-Nurminen (skoori) usalduspiiride abil.

**Tabel 5. Geomeetrilise keskmise kontsentratsiooni määrade ja seroloogilise vastuse määrade kokkuvõte: 2 aasta kuni 5 aasta vanuste ning 18 aasta kuni 25 aasta vanuste osalejate võrdlus – uuringuplaanijärgne immunogeensuse hindamise populatsioon**

		2 aastat kuni 5 aastat n = 264	18 aastat kuni 25 aastat n = 291	2 aastat kuni 5 aastat / 18 aastat kuni 25 aastat	
Analüüs	Aja- punkt	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC suhe (95% CI) <sup>a</sup>	Kas mittehalvemuse eesmärk täideti (J/E) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutraliseerimis- analüüs <sup>c</sup>	28 päeva pärast 2. annust	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		Seroloogiline vastus % (95% CI) <sup>d</sup>	Seroloogiline vastus % (95% CI) <sup>d</sup>	Seroloogilise vastuse määrade erinevus % (95% CI) <sup>e</sup>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (*geometric mean concentration*)

n = osalejate arv, kelle kohta on olemas andmed uuringu algusest ja 57. päevast

\* Alumisest määramispiirist (*lower limit of quantification*, LLOQ) väiksemad antikehade väärtused on asendatud väärtusega 0,5 x LLOQ. Ülemisest määramispiirist (*upper limit of quantification*, ULOQ) suuremad väärtused on juhul, kui tegelikud väärtused ei ole kättesaadavad, asendatud ULOQ väärtusega.

<sup>a</sup> Logaritmitteisendatud antikehade arvu analüüsi kovariatsioonanalüüsi (ANCOVA) mudeli abil, milles fikseeritud mõjuna kasutati rühma tunnust (osalejad vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ning noored täiskasvanud). Saadud vähimruutude keskmised, vähimruutude keskmiste erinevus ja 95% usaldusvahemik on esitlemiseks algsesse skaalasse tagasi teisendatud.

<sup>b</sup> Mittehalvemus loeti tõendatuks, kui GMC määra kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir on suurem kui 0,67 ja punkthinnang > 0,8, ning seroloogilise vastuse määrade erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir on suurem kui -10% ja punkthinnang > -5%.

<sup>c</sup> Lõplik antikehade kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (*geometric mean antibody concentrations*, GMC) AU/ml määrati SARS-CoV-2 mikroneutralisatsiooni analüüsiga.

<sup>d</sup> Vaktsineerimisest tulenev seroloogiline vastus – SARS-CoV-2-spetsiifiline RVP neutraliseerivate antikehade kontsentratsioon osaleja tasandil – on uuringuplaanis määratletud kui muutus alumisest määramispiirist (LLOQ) väiksemast väärtusest väärtusele, mis on võrdne või suurem kui 4 x LLOQ, või väärtuse vähemalt 4-kordne suurenemine juhul, kui algväärtus on alumise määramispiiri väärtusega võrdne või sellest suurem. Seroloogilise vastuse 95% usaldusvahemik on arvutatud Clopperi-Pearsoni meetodil.

<sup>e</sup> Seroloogilise vastuse määrade erinevuse 95% usaldusvahemik on arvutatud Miettineni-Nurminen (skoori) usalduspiiride abil.

## Eakad

Spikevax'i (algne) hinnati 6 kuu vanustel ja vanematel uuringus osalejatel, muu hulgas 3768 uuringus osalejal vanuses 65 aastat ja üle selle. Spikevax'i (algne) efektiivsus eakatel (≥ 65-aastased) oli kooskõlas efektiivsusega noorematel (18...64-aastased) täiskasvanud osalejatel.



## Lapsed

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

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ei kohaldata.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

#### Üldine toksilisus

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

#### Genotoksilisus/kartsinogeensus

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

#### Reproduktsioonitoksilisus

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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

Kolesterool

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

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

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Äädikhape

Naatriumatsetaatrihüdraat

Sahharoos

Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjendada.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata mitmeannuseline viaal [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon]

9 kuud temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ .

9 kuu jooksul võib avamata vaktsiinivიაალი pärast sügavkülmikust väljavõtmist säilitada külmkapis temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  valguse eest kaitstult maksimaalselt 30 päeva. Selles ajavahemikus tohib seda transportida kuni 12 tunni jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  (vt lõik 6.4).

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud ka avamata vaktsiinivიაალიde puhul, kui neid hoitakse 12 kuud temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ , **tingimusel, et pärast sulada laskmist ja säilitamist temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$** , valguse eest kaitstult, **võetakse avamata viaal kasutusele maksimaalselt 14 päeva jooksul** (30 päeva asemel, mida kohaldatakse säilitamisel temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$  9 kuu jooksul), kuid säilitusaeg kokku ei tohi ületada 12 kuud.

Pärast sulada laskmist ei tohi vaktsiinil lasta uuesti külmuda.

Avamata vaktsiini võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril  $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$  kuni 24 tundi.

Punkteeritud mitmeannuselised viaalid [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon]

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast esmast punkteerimist on tõestatud 19 tunni jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$  (lubatud vastavalt 30-päevase või 14-päevase kasutusperioodi jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ , sealhulgas 24 tundi temperatuuril  $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$ ). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui vaktsiini ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Avamata üheannuseline viaal (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon)

9 kuud temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ .

9 kuu jooksul võib üheannuselisi viaale pärast sügavkülmikust väljavõtmist säilitada külmkapis temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  valguse eest kaitstult maksimaalselt 30 päeva. Selles ajavahemikus tohib üheannuselisi viaale transportida kuni 12 tunni jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  (vt lõik 6.4).

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud ka avamata üheannuseliste viaalide puhul, kui neid hoitakse 12 kuud temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ , **tingimusel, et pärast sulada laskmist ja säilitamist temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$** , valguse eest kaitstult, **võetakse üheannuseline viaal kasutusele maksimaalselt 14 päeva jooksul** (30 päeva asemel, mida kohaldatakse säilitamisel temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$  9 kuu jooksul), kuid säilitusaeg kokku ei tohi ületada 12 kuud.

Pärast sulada laskmist ei tohi vaktsiinil lasta uuesti külmuda.

Üheannuselisi viaale võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril  $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$  kuni 24 tundi.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon süstlis

9 kuud temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ .

9 kuu jooksul võib süstleid pärast sügavkülmikust väljavõtmist säilitada külmkapis temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  valguse eest kaitstult maksimaalselt 30 päeva (vt lõik 6.4).

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud ka avamata süstlite puhul, kui neid hoitakse 12 kuud temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ , **tingimusel, et pärast sulada laskmist ja säilitamist temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$** , valguse eest kaitstult, **võetakse süstel kasutusele maksimaalselt 14 päeva jooksul** (30 päeva asemel, mida kohaldatakse säilitamisel temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$  9 kuu jooksul), kuid säilitusaeg kokku ei tohi ületada 12 kuud.

Pärast sulada laskmist ei tohi vaktsiinil lasta uuesti külmuda.

Süstleid võib pärast külmkapist väljavõtmist säilitada temperatuuril  $8\text{ °C} \dots 25\text{ °C}$  kuni 24 tundi.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

##### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon (mitmeannuselised viaalid)

Hoida sügavkülmas, temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ .

Hoida viaal originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast sulada laskmist vt lõik 6.3.

Säilitamistingimused pärast mitmeannuselise viaali esmast avamist vt lõik 6.3.

*Sulada lastud mitmeannuseliste viaalide (vedelas olekus vaktsiin) transport temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$*   
Kui transport temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$  ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut sulada lastud viaali transportida vedelas olekus vaktsiiniga kuni 12 tunni jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  (vastavalt 30-päevase või 14-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ ). Kui vaktsiinil on kord lastud sulada ja seda on vedelas olekus transporditud temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ , ei tohi viaalidel lasta uuesti külmuda ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni külmkapis temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ .

##### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon süstlis (üheannuselised viaalid)

Hoida sügavkülmas, temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ .

Hoida üheannuselise viaali originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast sulada laskmist vt lõik 6.3.

*Sulada lastud üheannuseliste viaalide (vedelas olekus vaktsiin) transport temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$*   
Kui transport temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$  ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut sulada lastud üheannuselise viaali (vedelas olekus vaktsiin) transportida temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$  (vastavalt 30-päevase või 14-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ ). Kui vaktsiinil on kord lastud sulada ja seda on vedelas olekus transporditud temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ , ei tohi üheannuselisel viaalidel lasta uuesti külmuda ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni külmkapis temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ .

##### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon süstlis

Hoida sügavkülmas, temperatuuril  $-50\text{ °C} \dots -15\text{ °C}$ .

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast sulada laskmist vt lõik 6.3.

*Sulada lastud süstlite (vedelas olekus vaktsiin) transport temperatuuril  $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$*

Kui transport temperatuuril  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ... $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  ei ole võimalik, on saadaolevate andmete põhjal lubatud ühte või mitut sulada lastud süstlit (vedelas olekus vaktsiin) transportida temperatuuril  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  (vastavalt 30-päevase või 14-päevase kõlblikkusaja jooksul temperatuuril  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Kui vaktsiini on kord lastud sulada ja seda on vedelas olekus transporditud temperatuuril  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ei tohi süstlil lasta uuesti külmuda ja neid tuleb hoida kuni kasutamiseni külmkapis temperatuuril  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon (mitmeannuselised viaalid)

2,5 ml dispersiooni mitmeannuselises viaalis (1. tüüpi klaasist või 1. tüübiga samaväärsest klaasist või sisemise kattekihiga tsüklilisest olefiinpolümeerist), mis on suletud punnkorgi (klorobutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on sinine eemaldatav plastkate.

Pakendi suurus: 10 mitmeannuselise viaali. Iga viaal sisaldab 2,5 ml.

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon (üheannuselised viaalid)

0,5 ml dispersiooni üheannuselises viaalis (1. tüüpi klaasist või 1. tüübiga samaväärsest klaasist), mis on suletud punnkorgi (klorobutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on sinine eemaldatav plastkate.

Pakendi suurus: 10 üheannuselise viaali. Üks viaal sisaldab 0,5 ml.

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon süstlis

0,5 ml dispersiooni süstlis (tsüklilisest olefiinpolümeerist), millel on kolbkork (kaetud bromobutüülkummist) ja otsakork (bromobutüülkummist, ilma nõelata).

Süstel on pakendatud 5 läbipaistvasse blistrisse, igas blistris on 2 süstlit.

Pakendi suurus: 10 süstlit. Üks süstel sisaldab 0,5 ml.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogrammi/50 mikrogrammi)/ml, süstedispersioon (mitmeannuselised viaalid)

Vaktsiin on pärast sulada laskmist kasutamiseks valmis.

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

Kontrollige, et viaalil oleks sinine eemaldatav kate ja et ravimi nimi oleks Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Kui viaalil on sinine eemaldatav kate ja ravimi nimi on Spikevax 0,1 mg/ml või Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, lugege selle ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Iga mitmeannuseline viaal sisaldab liiga, et oleks võimalik manustada 5 0,5 ml annust.

Igal mitmeannuselisel viaalil tuleb enne kasutamist lasta sulada, järgides juhiseid allpool (tabel 6). Kui viaalil on külmkapis lastud sulada, laske sellel enne manustamist seista ligikaudu 15 minutit toatemperatuuril.

**Tabel 6. Mitmeannuseliste viaalide kasutuseelse sulada laskmise juhised**

Konfiguratsioon	Sulada laskmise juhised ja kestus			
	Sulada laskmise temperatuur (külmkapis)	Sulada laskmise kestus	Sulada laskmise temperatuur (toatemperatuuril)	Sulada laskmise kestus
Mitmeannuseline viaal	2°C...8 °C	2 tundi ja 30 minutit	15 °C...25 °C	1 tund

### Juhised pärast sulada laskmist

**Punkteerimata viaal**

**Maksimaalsed ajad**

- 30 päeva  
Külmkapis 9-kuulise kõlblikkusaja jaoks  
2 °C kuni 8 °C
- 24 tundi  
Hoida jahedas või toatemperatuuril 8 °C kuni 25 °C
- 14 päeva  
Külmkapis 12-kuulise kõlblikkusaja jaoks  
2 °C kuni 8 °C
- 24 tundi  
Hoida jahedas või toatemperatuuril 8 °C kuni 25 °C



**Pärast esimese annuse võtmist**

**Maksimaalne aeg**

19 tundi  
Külmkapis või toatemperatuuril

Viaalil tuleb hoida toatemperatuuril 2 °C kuni 25 °C. Märkida hävitamise kuupäev ja kellaaeg viaali etiketile.

Visake punkteeritud viaal ära 19 tunni pärast.



Iga vaktsiinlannuse viaalilst väljatõmbamiseks ja süstimiseks kasutage uut steriilset nõela ja süstalt, et vältida nakkustekitajate ülekannet ühelt inimeselt teisele.  
**Süstlas olev annus tuleb kohe ära kasutada.**

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

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**ÄRGE KUNAGI laske sulatatud vaktsiinil uuesti külmuda**

### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon (üheannuselised viaalid)

Vaktsiin on pärast sulada laskmist kasutamiseks valmis.

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

Kontrollige, et viaalil oleks sinine eemaldatav kate ja et ravimi nimi oleks Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Kui viaalil on sinine eemaldatav kate ja ravimi nimi on Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, lugege selle ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Igal üheannuselisel viaalil tuleb enne kasutamist lasta sulada, järgides juhiseid allpool. Igal üheannuselisel viaalil või karbil, mis sisaldab 10 viaali võib lasta sulada kas külmkapis või toatemperatuuril (tabel 7). Kui viaalil on külmkapis lastud sulada, laske sellel enne manustamist seista ligikaudu 15 minutit toatemperatuuril.

**Tabel 7. Üheannuseliste vialide ja karpide kasutuseelse sulada laskmise juhised**

Konfiguratsioon	Sulada laskmise juhised ja kestus			
	Sulada laskmise temperatuur (külmkapis) (°C)	Sulada laskmise kestus (minutid)	Sulada laskmise temperatuur (toatemperatuuril) (°C)	Sulada laskmise kestus (minutid)
Üheannuseline vial	2°C...8 °C	45 minutit	15°C...25 °C	15 minutit
Karp	2°C...8 °C	1 tund ja 45 minutit	15°C...25 °C	45 minutit

Kui vialidel on lastud sulada temperatuuril 2 °C...8 °C, laske igal vialil enne manustamist umbes 15 minutit toatemperatuuril (15 °C kuni 25 °C) seista.

### Manustamine

Vaktsiini peab manustama intramuskulaarselt. Eelistatud manustamiskoht on õlavarre deltalihas. Seda vaktsiini ei tohi manustada intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

### *Mitmeannuselised vialid*

## Manustamine

Pöörake viali ettevaatlikult ümber pärast sulada laskmist ja enne iga annuse võtmist. Vial on kohe pärast sulada laskmist kasutusvalmis. **Ärge loksutage ega lahjendage.**


**Enne süstimist kontrollige igat annust, et:**

veenduda, et vedelik oleks nii vialis kui ka süstlas valge kuni valkjas

veenduda, et süstlas oleks õige kogus

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

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



### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 mikrogrammi/25 mikrogrammi süstedispersioon süstlis

Ärge loksutage ega lahjendage süstli sisu.

Iga süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Vaktsiin on pärast sulada laskmist kasutamiseks valmis.

Igast süstlist võib manustada ühe (1) 0,5 ml annuse.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, tarnitakse üheannuselises süstlis (ilma nõelata), mis sisaldab 0,5 ml (25 mikrogrammi elasomeraani ja 25 mikrogrammi davesomeraani) mRNA-d ja millel tuleb enne manustamist lasta sulada.

Igal süstlil tuleb enne kasutamist lasta sulada, järgides juhiseid allpool. Süstlil võib lasta sulada blisterpakendites (igas blisteris on 2 süstlit) või karbis, kas külmkapis või toatemperatuuril (tabel 8).

**Tabel 8. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 süstlite ja karpide kasutuseelse sulada laskmise juhised**

Konfiguratsioon	Sulada laskmise juhised ja kestus			
	Sulada laskmise temperatuur (külmkapis) (°C)	Sulada laskmise kestus (minutid)	Sulada laskmise temperatuur (toatemperatuuril) (°C)	Sulada laskmise kestus (minutid)
Süstel blisterpakendis	2...8	55	15...25	45
Karp	2...8	155	15...25	140

Kontrollige, et süstlil oleks ravimi nimi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Kui ravimi nimi on Spikevax 50 micrograms või Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, lugege selle ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

*Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 süstlite käsitlemise juhised*

- Enne manustamist tuleb iga süstlit hoida 15 minutit toatemperatuuril (15 °C...25 °C).
- Mitte loksutada.
- Enne manustamist tuleb kontrollida, et süstlis ei oleks nähtavaid osakesi ega värvimuutusi.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 on valge kuni valkjast dispersioon. See võib sisaldada preparaadile omaseid valgeid või poolläbipaistvaid osakesi. Vaktsiini ei tohi manustada, kui see on värvi muutnud või sisaldab muid osakesi.
- Nõelu ei ole süstlitega karbis kaasas.
- Kasutada tuleb intramuskulaarseks süsteks sobiva suurusega (21 G või peenem) steriilset nõela.
- Eemaldage süstlilt otsakork, keerates seda vastupäeva.
- Kinnitage nõel, keerates seda päripäeva, kuni see on kindlalt süstla küljes.
- Nõela kate tuleb ära võtta siis, kui ollakse valmis süstima.
- Manustage kogu annus lihasesiseselt.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6. jaanuar 2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. oktoober 2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

12/2022

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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