KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni bir güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Advers reaksiyonların nasıl raporlanacağı konusunda Bölüm 4.8'e bakınız.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPIKEVAX LP.8.1 50 mikrogram enjeksiyonluk dispersiyon içeren kullanıma hazır enjektör
COVID-19 mRNA Aşısı
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir doz (0,5 mL) 50 mikrogram SARS-CoV-2 LP.8.1, bir COVID-19 mRNA Aşısı (nükleosid modifiye) (lipid nanopartiküllere gömülü) içerir.

SARS-CoV-2 LP.8.1, SARS-CoV-2'nin (LP.8.1) viral spike (S) proteinini kodlayan, ilgili DNA şablonlarından hücresiz *in vitro* transkripsiyon kullanılarak üretilen tek sarmallı, 5'-başlıklı bir mesajcı RNA'dır (mRNA).

Yardımcı maddeler:
Sodyum asetat trihidrat…….. 0,017 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için dispersiyon içeren tek kullanımlık, kullanıma hazır enjektör
Beyaz ila kırık beyaz dispersiyon (pH: 7 – 8).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPIKEVAX LP.8.1, 12 yaş ve üzeri bireylerde SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19'u önlemek amacıyla aktif bağışıklama için endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Bu aşının kullanımı resmi tavsiyelere uygun olmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

SPIKEVAX LP.8.1 tek bir 0,5 mL'lik enjeksiyon olarak kas içine uygulanmalıdır.
Kullanıma hazır enjektör, 0,25 mL kısmi hacim uygulamak için kullanılmamalıdır.

12 yaş ve üzeri, önceden aşılanmış veya aşılanmamış bireyler;
SPIKEVAX LP.8.1, en son COVID-19 aşısı dozundan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır.

65 yaş ve üzeri bireyler:
Bir COVID-19 aşısının en son dozundan en az 3 ay sonra ek bir doz uygulanabilir.
Kullanıma hazır enjektörü 0,25 mL kısmi hacim uygulamak için kullanmayınız.

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için SPIKEVAX LP.8.1 pozolojisi

Önceden aşılanmış olsun ya da olmasın, bağışıklığı baskılanmış 12 yaş ve üzeri bireylere kas içine verilen 0,5 mL'lik bir doz şeklinde uygulanır. Bağışıklık sistemi ciddi baskılanmış kişilere, sağlık hizmeti sağlayıcısının gerek görmesi durumunda, bireyin klinik koşulları göz önünde bulundurularak, en son COVID-19 aşısı dozundan en az 2 ay sonra ek doz(lar) uygulanabilir.

Kullanıma hazır enjektörü, 0,25 mL kısmi hacim uygulamak için kullanmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek/karaciğer yetmezliği durumunda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
SPIKEVAX LP.8.1'in 6 aylıktan küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Yaşlılarda:
65 yaş ve üstü yaşlı bireylerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Uygulama şekli
Aşı intramüsküler yoldan uygulanmalıdır. Tercih edilen bölge üst kolun deltoid kasıdır.
Bu aşıyı intravasküler, subkutan veya intradermal olarak uygulamayınız.
Aşı, başka aşılar veya tıbbi ürünlerle aynı enjektörde karıştırılmamalıdır.
Aşıyı uygulamadan önce alınması gereken önlemler için bkz. Bölüm 4.4.
Aşının çözdürülmesi, taşınması ve imhası ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık (hipersensitivite) ve anafilaksi
SPIKEVAX (orijinal) alan kişilerde anafilaksi bildirilmiştir. Aşının uygulanmasını takiben anafilaktik reaksiyon görülmesi durumunda uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Aşılamadan sonra en az 15 dakika boyunca yakın gözlem önerilir. Daha önce SPIKEVAX (orijinal) dozuna karşı anafilaksi geçirmiş olanlara SPIKEVAX LP.8.1'in müteakip dozları verilmemelidir.

Miyokardit ve perikardit
SPIKEVAX ile aşılamanın ardından miyokardit ve perikardit riski artmıştır.

Bu durum aşı uygulandıktan sonraki birkaç gün içinde gelişebilir ve çoğunlukla 14 gün içinde ortaya çıkmıştır. Genç erkeklerde daha sık ve ilk doza kıyasla ikinci dozdan sonra daha sık gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Mevcut veriler çoğu vakanın iyileştiğini göstermektedir. Bazı vakalar yoğun bakım desteği gerektirmiş ve ölümcül vakalar görülmüştür.

Sağlık meslek mensupları, miyokardit ve perikarditin belirti ve semptomlarına karşı tetikte olmalıdır.

Aşı olan kişiler, aşılamanın ardından (akut ve kalıcı) göğüs ağrısı, nefes darlığı veya çarpıntı gibi miyokardit veya perikardit belirtilerinin ortaya çıkması halinde derhal tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu bilgi aşıların etiketinde bulundurulmalıdır.

Sağlık meslek mensupları bu durumu teşhis ve tedavi etmek için uzmanlardan yardım almalıdır.

Anksiyete ile ilgili reaksiyonlar
Vazovagal reaksiyonlar (senkop), hiperventilasyon veya stresle ilişkili reaksiyonlar dahil olmak üzere anksiyete ile ilişkili reaksiyonlar, iğne enjeksiyonuna psikojenik bir yanıt olarak aşılama ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bayılmadan kaynaklanan yaralanmaları önlemek için önlemlerin alınması önemlidir.

Eş zamanlı hastalık
Akut şiddetli ateşli hastalık veya akut enfeksiyon geçiren bireylerde aşılama ertelenmelidir. Hafif bir enfeksiyon ve/veya düşük dereceli ateş varlığı aşılamayı geciktirmemelidir.

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları

Diğer kas içi enjeksiyonlarda olduğu gibi, antikoagülan tedavi alan veya trombositopeni veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu (hemofili gibi) olan bireylerde aşı dikkatle uygulanmalıdır, çünkü bu bireylerde kas içi uygulamayı takiben kanama veya morarma meydana gelebilir.

Kaçış sendromu alevlenmeleri

SPIKEVAX (orijinal) ile aşılamadan sonraki ilk günlerde birkaç kaçış sendromu (CLS) alevlenmesi vakası bildirilmiştir. Sağlık uzmanları, durumu derhal tanımlamak ve tedavi etmek için CLS'nin belirti ve semptomlarının farkında olmalıdır. CLS tıbbi geçmişi olan bireylerde, aşılama planlaması uygun tıbbi uzmanlarla işbirliği içinde yapılmalıdır.

Koruma süresi

Aşının sağladığı korumanın süresi, halen devam etmekte olan klinik çalışmalarla belirlenmekte olduğu için bilinmemektedir.

Aşı etkililiğinin sınırlamaları

Tüm aşılarda olduğu gibi, SPIKEVAX LP.8.1 ile aşılama tüm aşı olan bireyleri korumayabilir.

Etkisi bilinen yardımcı maddeler

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum-içermez".

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirmek için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası mutlaka kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer aşılar

İnfluenza aşıları (standart ve yüksek doz) SPIKEVAX (varyant formülasyonlar dahil) ile birlikte uygulanabilir.

Herpes zoster (zona) aşısı SPIKEVAX (varyant formülasyonlar dahil) ile birlikte uygulanabilir.

Farklı enjektabl aşılar, farklı enjeksiyon noktalarına uygulanmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar SPIKEVAX kullanımı sırasında gebeliği önlemeyi tercih ederlerse, uygun doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi
SPIKEVAX LP.8.1 gebelik sırasında kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

SPIKEVAX'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

İkinci ve üçüncü trimesterde SPIKEVAX (orijinal) ile aşı olan hamile kadınlardan elde edilen büyük miktarda gözlemsel veri, olumsuz gebelik sonuçlarında bir artış göstermemiştir.

İlk üç aylık dönemde aşılamayı takiben gebelik sonuçlarına ilişkin veriler şu anda sınırlı olsa da, düşük riskinde artış görülmemiştir. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Ürünler arasındaki farklılıklar spike protein sekansı ile sınırlı olduğundan ve reaktojenite açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmadığı için, SPIKEVAX LP.8.1hamilelik sırasında kullanılabilir.

Laktasyon dönemi
Emzirme döneminde SPIKEVAX LP.8.1kullanımına ilişkin henüz bir veri mevcut değildir.

Ancak, emziren kadının aşıya sistemik maruziyeti ihmal edilebilir düzeyde olduğu için, emzirilen yenidoğan/bebek üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir. SPIKEVAX (orijinal) ile aşılamadan sonra emziren kadınlardan elde edilen gözlemsel veriler, emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde advers etki riski göstermemiştir. SPIKEVAX LP.8.1emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanımı için risk düşüktür ve büyük ölçüde kişinin duyarlılığına bağlıdır. İlaç genellikle araç kullanmayı etkilemez. Ancak hastaların araç kullanmadan önce bu riskten haberdar edilmesi gerekir.

Bölüm 4.8'de belirtilen bazı etkiler araç veya makine kullanma yeteneğini geçici olarak etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Yetişkinler
SPIKEVAX'ın(orijinal) güvenliliği, Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen ve en az bir doz SPIKEVAX (orijinal) (n=15.185) veya plasebo (n=15.166) (NCT04470427) alan 18 yaş ve üzeri 30.351 katılımcıyı içeren devam eden Faz 3 randomize, plasebo kontrollü, gözlemci-kör klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Aşılama sırasında popülasyonun ortalama yaşı 52'dir (aralık 18-95); katılımcıların 22.831'i (%75,2) 18 ila 64 yaş arasındadır ve katılımcıların 7.520'si (%24,8) 65 yaş ve üzerindedir.
En sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%92), yorgunluk (%70), baş ağrısı (%64,7), miyalji (%61,5), artralji (%46,4), titreme (%45,4), bulantı/kusma (%23), aksiller şişlik/hassasiyet (%19,8), ateş (%15,5), enjeksiyon bölgesinde şişlik (%14,7) ve kızarıklık (%10) olmuştur. Advers reaksiyonlar genellikle hafif veya orta şiddette olmuş ve aşılamadan sonraki birkaç gün içinde düzelmiştir. Reaktojenite olaylarının biraz daha düşük sıklığı daha büyük yaş ile ilişkilendirilmiştir.

Genel olarak, genç yaş gruplarında bazı advers reaksiyonların görülme sıklığı daha yüksektir: Aksiller şişlik/hassasiyet, yorgunluk, baş ağrısı, miyalji, artralji, titreme, bulantı/kusma ve ateş görülme sıklığı 18 ila <65 yaş arası yetişkinlerde 65 yaş ve üzeri yetişkinlere göre daha yüksektir.

Lokal ve sistemik advers reaksiyonlar Doz 2'den sonra Doz 1'e göre daha sık bildirilmiştir.

12 ila 17 yaş arası adölesanlar
Adölesanlarda SPIKEVAX (orijinal) için güvenlilik verileri, Amerika Birleşik Devletleri'nde devam etmekte olan Faz 2/3 randomize, plasebo-kontrollü, gözlemci kör klinik çalışmada toplanmıştır. Çalışmanın ilk bölümü, en az bir doz SPIKEVAX (orijinal) (n=2.486) veya plasebo (n=1.240) alan 12-17 yaş arası 3.726 katılımcıyı içermektedir (NCT04649151). Demografik özellikler SPIKEVAX (orijinal) alan katılımcılar ile plasebo alan katılımcılar arasında benzerdi.

12-17 yaş arası adölesanlarda en sık görülen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%97), baş ağrısı (%78), yorgunluk (%75), miyalji (%54), titreme (%49), aksiller şişlik/ hassasiyet (%35), artralji (%35), bulantı/kusma (%29), enjeksiyon bölgesinde şişlik (%28), enjeksiyon bölgesinde eritem (%26) ve ateş (%14) olmuştur.

Bu çalışma, 12 ila 17 yaş arasındaki 1.346 katılımcının birincil serinin ikinci dozundan en az 5 ay sonra SPIKEVAX'ın rapel dozunu aldığı açık etiketli bir Faz 2/3 çalışmasına geçmiştir. Çalışmanın açık etiketli bölümünde ek advers reaksiyon tespit edilmemiştir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıda sunulan güvenlilik profili, çeşitli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda elde edilen verilere dayanmaktadır:

- 30.351 yetişkin ≥ 18 yaş
- 3.726 12-17 yaş arası adölesanlar
- ve pazarlama sonrası deneyim.

Bildirilen advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık kuralına göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10)
Yaygın (≥1/100 ila <1/10)
Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)
Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)
Çok seyrek (<1/10.000)
Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

Her bir sıklık gruplaması içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. SPIKEVAX (orijinal) klinik çalışmalarından elde edilen advers reaksiyonlar ve 6 aylık ve üzeri çocuklarda ve bireylerde ruhsatlandırma sonrası deneyim

MedDRA sistem organ sınıfı	**Sıklık**	**Advers reaksiyonlar**
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Çok yaygın	Lenfadenopati*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaksi Aşırı duyarlılık (hipersensitivite)
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Baş dönmesi
	Seyrek	Akut periferik yüz felci‡ Hipoestezi Parestezi
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek	Miyokardit Perikardit
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Mide bulantısı/kusma
	Yaygın	İshal
	Yaygın olmayan	Karın ağrısı§

MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker¶
	Bilinmiyor	Eritema multiforme Mekanik ürtiker Kronik ürtiker
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Miyalji Artralji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Bilinmiyor	Ağır adet kanaması#
Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları	Çok yaygın	Enjeksiyon yerinde ağrı Yorgunluk Üşüme Ateş Enjeksiyon bölgesinde şişme Enjeksiyon bölgesinde eritem
	Yaygın	Enjeksiyon bölgesinde ürtiker Enjeksiyon bölgesinde döküntü Gecikmiş enjeksiyon bölgesi reaksiyonu♠
	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı
	Seyrek	Yüzde şişme♥
	Bilinmiyor	Aşılanmış uzuvda aşırı şişlik

*Lenfadenopati, enjeksiyon bölgesiyle aynı tarafta aksiller lenfadenopati olarak yakalanmıştır. Bazı vakalarda diğer lenf düğümleri (örn. servikal, supraklaviküler) etkilenmiştir.

‡Güvenlilik takip dönemi boyunca, SPIKEVAX (original) grubundaki üç katılımcı ve plasebo grubundaki bir katılımcı tarafından akut periferik yüz felci (felç) bildirilmiştir. Aşı grubu katılımcılarında başlangıç, Doz 2'den 22 gün, 28 gün ve 32 gün sonra olmuştur.

¶ Ürtiker ya akut başlangıçlı (aşılamadan sonraki birkaç gün içinde) ya da gecikmeli başlangıçlı (aşılamadan yaklaşık iki hafta sonrasına kadar) olarak gözlenmiştir.

#Vakaların çoğunun ciddi olmadığı ve geçici nitelikte olduğu görülmüştür.

♠ Medyan başlangıç süresi ilk enjeksiyondan 9 gün sonra ve ikinci enjeksiyondan 11 gün sonra olmuştur. Medyan süre ilk enjeksiyondan sonra 4 gün ve ikinci enjeksiyondan sonra 4 gündü.

♥ Dermatolojik dolgu maddesi enjeksiyonu öyküsü olan aşı olan bireylerde yüzde şişme ile ilgili iki ciddi advers olay görülmüştür. Şişliğin başlangıcı, aşılama gününe göre sırasıyla 1. gün ve 3. gün olarak bildirilmiştir.

SPIKEVAX (orijinal) alan ve başlangıçta SARS-CoV-2 için seropozitif olan 343 denekteki reaktojenite ve güvenlilik profili, başlangıçta SARS-CoV-2 için seronegatif olan deneklerinkiyle karşılaştırılabilirdi.

Yetişkinler (rapel dozu)
SPIKEVAX (orijinal) rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi, 18 yaş ve üzeri katılımcılarda devam eden Faz 2, randomize, gözlemci-kör, plasebo kontrollü, doz doğrulama çalışmasında değerlendirilmektedir (NCT04405076). Bu çalışmada 198 katılımcıya SPIKEVAX (orijinal) aşısının birincil serilerinden iki doz (0,5 mL, 100 mikrogram 1 ay arayla) uygulanmıştır. Bu çalışmanın açık-etiketli bir aşamasında, bu katılımcılardan 167'si birincil serinin ikinci dozunu aldıktan en az 6 ay sonra tek bir rapel dozu (0,25 mL, 50 mikrogram) almıştır. Rapel doz (0,25 mL, 50 mikrogram) için talep edilen advers reaksiyon profili, birincil serideki ikinci dozdan sonraki ile benzerdir.

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 (rapel dozu)
SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi 18 yaş ve üzeri katılımcılarda devam eden Faz 2/3 açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmektedir (mRNA-1273-P205). Bu çalışmada 437 katılımcıya SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 50 mikrogram rapel doz ve 377 katılımcıya SPIKEVAX (orijinal) 50 mikrogram rapel doz verilmiştir.

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1, ikinci bir rapel dozu olarak verilen SPIKEVAX (orijinal) rapel dozuna benzer bir reaktojenite profiline sahiptir. SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 ile aşılamadan sonra advers reaksiyonların sıklığı da SPIKEVAX (orijinal) ilk rapel dozuna (50 mikrogram) ve SPIKEVAX (orijinal) primer serisinin ikinci dozuna (100 mikrogram) göre benzer veya daha düşüktür. SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1'in (medyan takip süresi 113 gün) güvenlilik profili SPIKEVAX (orijinal)'in (medyan-takip süresi 127 gün) güvenlilik profiline benzerdir.

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5 (rapel doz)
SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5'in bivalan rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi 18 yaş ve üzeri katılımcılarda devam eden Faz 2/3 açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmektedir (mRNA-1273-P205). Bu çalışmada 511 katılımcıya SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5 (50 mikrogram) ve 376 katılımcıya SPIKEVAX (orijinal) (50 mikrogram) rapel dozu verilmiştir.

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5, ikinci bir rapel dozu olarak verilen SPIKEVAX (orijinal) rapel dozuna benzer bir reaktojenite profiline sahiptir.

SPIKEVAX XBB.1.5 (rapel doz)
SPIKEVAX XBB.1.5'in rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi yetişkinlerde devam eden Faz 2/3 açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmektedir (mRNA-1273-P205, Bölüm J). Bu çalışmada 50 katılımcıya SPIKEVAX XBB.1.5 (50 mikrogram) ve 51 katılımcıya araştırma amaçlı bivalan Omicron XBB.1.5/BA.4-5 aşısı (50 mikrogram) rapel dozu uygulanmıştır.

SPIKEVAX XBB.1.5'in reaktojenite profili SPIKEVAX (orijinal) ve SPIKEVAX bivalanOriginal/Omicron BA.4-5 ile benzerlik göstermiştir. Bu ara analizde her iki aşı grubu için medyan takip süresi 20 gündür (veri kesme tarihi 16 Mayıs 2023 olan 20 ila 22 gün aralığı).

Solid organ nakli alıcılarında SPIKEVAX *(orijinal)*
SPIKEVAX'ın (orijinal) güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi, böbrek ve karaciğer nakilleri de dahil olmak üzere yetişkin solid organ nakli (SOT) alıcılarında iki bölümden oluşan Faz 3b açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir (mRNA-1273-P304). Çalışmanın yürütüldüğü tarihte izin verilen doz olan 100 mikrogramlık (0,5 mL) bir doz uygulanmıştır.

Kısım A'da, 128 SOT alıcısı üçüncü doz SPIKEVAX (orijinal) almıştır. Kısım B'de, 159 SOT alıcısı son dozdan en az 4 ay sonra bir rapel doz almıştır (mRNA aşıları için dördüncü doz ve mRNA olmayan aşılar için üçüncü doz).

Reaktojenite SPIKEVAX 'ın (orijinal) bilinen profiliyle tutarlıydı. Beklenmedik bir güvenlilik bulgusuna rastlanmamıştır.

SPIKEVAX XBB.1.5'in (varyant formülasyonlar dahil) influenza veya herpes zoster (zona) aşıları ile birlikte uygulanması
SPIKEVAX XBB.1.5, influenza veya herpes zoster (zona) aşılarıyla eş zamanlı olarak uygulandığında, sıralı uygulamaya kıyasla güvenlilik ve reaktojenite profilinde klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Miyokardit
SPIKEVAX XBB.1.5(orijinal) ile aşılamadan sonra artan miyokardit riski genç erkeklerde en yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

İki büyük Avrupa farmakoepidemiyolojik çalışması, SPIKEVAX XBB.1.5'in ikinci dozunu takiben genç erkeklerde aşırı riski tahmin etmiştir (orijinal). Bir çalışma, ikinci dozdan sonraki 7 günlük bir süre içinde yaklaşık 1.316 (%95 GA: 1.299; 1.333) maruz kalmamış kişilere kıyasla her 10.000 12-29 yaş-arası erkekte fazladan miyokardit vakası gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada, ikinci dozdan sonraki 28 günlük bir dönemde 1,88 (%95 GA: 0,956; 2.804) maruz kalmamış kişilere kıyasla her 10.000 16 ila 24 yaşındaki erkekte fazladan miyokardit vakası gözlemlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hayati fonksiyonların izlenmesi ve olası semptomatik tedavi önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: COVID-19, RNA-bazlı aşı, viral aşılar
ATC kodu: J07BN01

Etki mekanizması

SPIKEVAX ve varyantları, lipid nanopartiküller içinde kapsüllenmiş mRNA içerir. mRNA, spike proteinini bir prefüzyon konformasyonuna stabilize etmek için heptad tekrar 1 alanı (S-2P) içinde 2 prolin sübstitüsyonu ile modifiye edilmiş tam uzunlukta SARS-CoV-2 spike proteinini kodlar. Kas içi enjeksiyondan sonra, enjeksiyon bölgesindeki ve drene olan lenf düğümlerindeki hücreler lipid nanopartikülü alarak mRNA dizisini viral proteine çevrilmek üzere hücrelere etkili bir şekilde iletir. İletilen mRNA hücresel çekirdeğe girmez veya genomla etkileşime girmez, çoğalmaz ve esas olarak dendritik hücreler ve subkapsüler sinüs makrofajları tarafından geçici-olarak ifade edilir. SARS-CoV-2'nin ifade edilen, membrana bağlı spike proteini daha sonra bağışıklık hücreleri tarafından yabancı bir antijen olarak tanınır. Bu, COVID-19'a karşı korumaya katkıda bulunabilecek nötralize edici antikorlar üretmek için hem T hücresi hem de B hücresi tepkilerini ortaya çıkarır.

SPIKEVAX ve varyantlarında bulunan nükleosid modifiye mRNA, SARS-CoV-2 S antijeninin ekspresyonuna izin vermek için nükleosid modifiye mRNA'nın konak hücrelere verilmesini sağlayan lipid partiküllerinde formüle edilmiştir. Aşı, COVID-19'a karşı koruma sağlayan S antijenine karşı bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarır.

Klinik etkililik

Yetişkinlerde immünojenite - SPIKEVAX XBB.1.5 dozundan (0,5 mL, 50 mikrogram) sonra araştırma amaçlı bivalan XBB.1.5/BA.4-5 dozuna (0,5 mL, 25 mikrogram/25 mikrogram) karşı
SPIKEVAX XBB.1.5 50 mikrogram ve Omicron XBB.1.5 ve Omicron BA.4-5 spike proteinlerinin eşit mRNA miktarlarını içeren bivalan aşının (25 mikrogram XBB.1.5 / 25 mikrogram BA.4-5) güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi yetişkinlerde Faz 2/3 açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir.
Bu çalışmada 50 katılımcıya SPIKEVAX XBB.1.5 ve 51 katılımcıya araştırma amaçlı bivalan XBB.1.5/BA.4-5 (mRNA-1273- P205, Bölüm J) verilmiştir. İki grup 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Aşılar, daha önce herhangi bir mRNA COVID-19 aşısının iki dozluk birincil serisini, herhangi bir mRNA COVID-19 aşısının bir rapel dozunu ve herhangi bir mRNA bivalan Original/Omicron BA.4-5 aşısının bir rapel dozunu almış olan yetişkinlere beşinci doz olarak uygulanmıştır.

SPIKEVAX XBB.1.5 ve bivalan XBB.1.5/BA.4-5, 15. günde XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 ve D614G'ye karşı güçlü nötralize edici yanıtlar ortaya çıkarmıştır. Önceden SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ve olmayan tüm katılımcıları içeren protokol-başına immünojenite setinde (SPIKEVAX XBB.1.5 ve bivalan XBB.1.5/BA.4-5 için N=49 ve N=50 grupları), SPIKEVAX XBB.1.5 ve bivalan XBB.1.5/BA.4-5 için 15. gün GMFR (%95 GA) XBB.1.5'e karşı sırasıyla 16,7 (12,8; 21,7) ve 11,6 (8,7; 15,4) ve BA.4-5'e karşı 6,3 (4,8; 8,2) ve 5,3 (3,9; 7,1) olmuştur.

Aşılarda bulunmayan varyantlar için, SPIKEVAX XBB.1.5 ve bivalan XBB.1.5/BA.4-5 için 15. gün GMFR (%95 GA) XBB.1.16'ya karşı 11,4 (8,5; 15,4) ve 9,3 (7;12,3); BQ.1.1'e karşı 5,8 (4,7; 7,3) ve 6,1 (4,6; 7,9) ve D614G'ye karşı 2,8 (2,2; 3,5) ve 2,3 (1,9; 2,8) idi.

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5 rapel dozundan sonra (0,5 mL, 25 mikrogram/25 mikrogram) 18 yaş ve üzeri katılımcılarda immünojenite
SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5 rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi 18 yaş ve üzeri katılımcılarda devam eden Faz 2/3 açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmektedir (mRNA-1273-P205). Bu çalışmada 511 katılımcıya SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5 50 mikrogram rapel doz ve 376 katılımcıya SPIKEVAX (orijinal) 50 mikrogram rapel doz verilmiştir.

Çalışma P205 Bölüm H, daha önce birincil seri olarak 2 doz SPIKEVAX (orijinal) (100 mikrogram) ve SPIKEVAX (orijinal) (50 mikrogram) birinci rapel dozu almış yetişkinlere ikinci rapel dozu olarak uygulandığında SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5'in güvenliliğini, reaktojenitesini ve immünojenitesini değerlendirmiştir. P205 Kısım F'de, çalışma katılımcıları ikinci bir rapel doz olarak SPIKEVAX (orijinal) (50 mikrogram) almıştır ve Kısım F grubu, SPIKEVAX bivalan Orijinal/Omicron BA.4-5 grubu için çalışma içi, eşzamanlı-olmayan bir karşılaştırma grubu olarak hizmet etmektedir.

Bu çalışmada, birincil immünojenite analizi, başlangıçta (rapel öncesi) SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı olmayan katılımcıları içeren birincil immünojenite setine dayanmaktadır. Birincil analizde, rapel dozu öncesi gözlenen geometrik ortalama titre (GMT) (%95 GA) 87,9 (72,2; 107,1) iken SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5 rapel dozundan 28 gün sonra 2.324,6'ya (1.921,2; 2.812,7) yükselmiştir. SPIKEVAX Original/Omicron BA.4-5 50 mikrogram yükseltici dozu ile SPIKEVAX (orijinal) 50 mikrogram rapel dozu için 29. gün GOO değeri 6,29 (5,27; 7,51) olup üstünlük için önceden-belirlenmiş kriteri karşılamaktadır (GA alt sınırı >1).

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.4-5'ten 28 gün sonra Omicron BA.4/BA.5'e karşı tahmini nötralize edici antikor GMT'leri (%95 GA) 2.747,3 (2.399,2; 3.145,9) ve 436,7 (389,1; 490) idi. SPIKEVAX (orijinal) rapel dozları için GOO (%95 GA) 6,29 (5,27; 7,51) olup, önceden belirlenmiş non-inferiorite kriterini karşılamaktadır (GA alt sınırı >0,667).

Yetişkinlerde immünojenite - SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 rapel dozundan sonra (0,5 mL, 25 mikrogram/25 mikrogram)
SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi 18 yaş ve üzeri katılımcılarda devam eden Faz 2/3 açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmektedir (mRNA-1273-P205).
Bu çalışmada 437 katılımcıya SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 50 mikrogram rapel doz ve 377 katılımcıya SPIKEVAX (orijinal) 50 mikrogram rapel doz verilmiştir.

Çalışma P205 Bölüm G, daha önce birincil seri olarak 2 doz SPIKEVAX (orijinal) (100 mikrogram) ve kayıttan en az 3 ay önce bir SPIKEVAX (orijinal) (50 mikrogram) rapel dozu almış yetişkinlere ikinci bir rapel dozu olarak uygulandığında SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1'in güvenliliğini, reaktojenitesini ve immünojenitesini değerlendirmiştir. P205 Kısım F'de, çalışma katılımcıları ikinci bir rapel doz olarak SPIKEVAX (orijinal) (50 mikrogram) almıştır ve Kısım G grubu, SPIKEVAX bivalan Orijinal/Omicron BA.1 grubu için çalışma içi, eşzamanlı olmayan bir karşılaştırma grubu olarak hizmet vermektedir.

Bu çalışmada, birincil immünojenite analizi, başlangıçta (rapel öncesi) SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı olmayan katılımcıları içeren birincil immünojenite setine dayanmaktadır. Birincil analizde, orijinal SARS-CoV-2 tahmini nötralize edici antikor geometrik ortalama titresi (GMT) ve buna karşılık gelen %95 GA, SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 ve SPIKEVAX (orijinal) rapel dozlarından 28 gün sonra sırasıyla 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) ve 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9) olmuştur. Bu GMT'ler, SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 ile SPIKEVAX'ın(orijinal) atasal SARS-CoV-2 (D614G) suşuna karşı verdiği yanıt arasındaki oranı temsil etmektedir. GOO (%97,5 GA) 1,22 (1,08; 1,37) olup önceden belirlenmiş non-inferiorite kriterini karşılamaktadır (%97,5 GA ≥0,67 alt sınırı).

SPIKEVAX bivalan Orijinal/Omicron BA.1 ve SPIKEVAX (orijinal) rapel gruplarında Omicron, BA.1'e karşı tahmini 29. gün nötralize edici antikor GMT'leri sırasıyla 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) ve 1.421,2

(1.283; 1.574,4) ve GOO (%97,5 GA) 1,75 (1,49; 2,04) olup önceden belirlenmiş üstünlük kriterini karşılamıştır (GA'nın alt sınırı >1).

SPIKEVAX bivalan Original/Omicron BA.1 rapel aşısının COVID-19'a karşı üç aylık antikor kalıcılığı
Çalışma P205 Bölüm G'deki katılımcılar, ikinci rapel dozları olarak 50 mikrogram SPIKEVAX (orijinal) (n = 376) veya SPIKEVAX bivalan Orijinal/Omicron BA.1 (n = 437) almak üzere sırayla kaydedilmiştir. Rapel öncesi SARS-CoV-2 insidansı olmayan katılımcılarda, SPIKEVAX bivalan Orijinal/Omicron BA.1, SPIKEVAX (orijinal) (624,2 [533,1; 730,9]) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek (964,4 [834,4; 1114,7]) ve üç ayda atasal SARS-CoV-2'ye karşı rapeller arasında benzer olan Omicron-BA.1-nötralize edici antikor titreleri (gözlenen GMT) ortaya çıkarmıştır.

Yetişkinlerde klinik etkililik
Yetişkinlere yönelik çalışma randomize, plasebo kontrollü, gözlemci-kör Faz 3 klinik çalışmadır (NCT04470427) ve bağışıklık sistemi baskılanmış veya 6 ay içinde bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç almış kişilerin yanı sıra hamile olan veya bilinen SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan katılımcıları kapsam dışı bırakmıştır. Stabil HIV hastalığı olan katılımcılar hariç tutulmamıştır. Grip aşıları herhangi bir SPIKEVAX (orijinal) dozundan 14 gün önce veya 14 gün sonra uygulanabilir. Katılımcıların ayrıca plasebo veya SPIKEVAX (orijinal) alabilmeleri için çalışma öncesinde kan/plazma ürünleri veya immünoglobulin alımından sonra en az 3 aylık bir aralık gözlemlemeleri gerekmiştir.

Toplam 30.351 denek COVID-19 hastalığının gelişimi açısından ortalama 92 gün (aralık: 1-122) boyunca takip edilmiştir.

Birincil etkililik analizi popülasyonu (protokol-başına set veya PBS olarak adlandırılır), SPIKEVAX (orijinal) (n=14.134) veya plasebo (n=14.073) alan ve başlangıç SARS-CoV-2 durumu negatif olan 28.207 gönüllüyü içermektedir. PBS çalışma popülasyonunun %47,4'ü kadın, %52,6'sı erkek, %79,5'i beyaz, %9,7'si Afro-Amerikan, %4,6'sı Asyalı ve %6,2'si diğerdir. Katılımcıların %19,7'si kendisini Hispanik veya Latin kökenli olarak tanımlamıştır. Deneklerin ortalama yaşı 53'tür (dağılım 18-94). İkinci dozun (29. günde planlanan) uygulanması için -7 ila +14 günlük bir doz aralığının PBS'ye dahil edilmesine izin verilmiştir. Aşı olan bireylerin %98'i ikinci dozu 1. dozdan 25 gün ila 35 gün sonra almıştır (28 günlük aralıkta -3 ila +7 güne karşılık gelmektedir).

COVID-19 vakaları Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT PCR) ve Klinik Değerlendirme Komitesi tarafından teyit edilmiştir. Genel olarak ve önemli yaş gruplarına göre aşı etkililiği Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Aşı etkililik analizi: Şiddeti ne olursa olsun 2. dozdan 14 gün sonra başlayan doğrulanmış COVID-19# - PBS

Yaş grubu (yaş)	SPIKEVAX (orijinal)			Plasebo			
	Gönüllüler N	COVID-19 vakaları n	İnsidans oranı 1.000 kişi-yıl başına COVID-19	Gönüllüler N	COVID-19 vakaları n	Her 1.000 kişi-yıl COVID-19 insidans oranı	% Aşı etkililiği (95% GA)*
Genel (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 ila <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 ila <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

#COVID-19: Pozitif RT-PCR sonucu ve en az 2 sistemik semptom veya 1 solunum semptomu gerektiren semptomatik COVID-19. 2. dozdan 14 gün sonra başlayan vakalar.

*Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike modelinden elde edilen aşı etkililiği ve %95 güven aralığı (GA)

** GA çeşitlilik için ayarlanmamıştır. Çeşitliliğe göre ayarlanmış istatistiksel analizler, burada rapor edilmeyen daha az COVID-19 vakasına dayalı bir ara analizde gerçekleştirilmiştir.

PBS'deki tüm denekler arasında, plasebo grubunda bildirilen 185 vakanın 30'una (%16) kıyasla aşı grubunda hiçbir ciddi COVID-19 vakası bildirilmemiştir. Ağır hastalığı olan 30 katılımcıdan 9'u hastaneye yatırılmış, bunlardan 2'si yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Geriye kalan ağır vakaların çoğunluğu ağır hastalık için yalnızca oksijen satürasyonu (SpO_2) kriterini karşılamıştır (oda havasında ≤ %93).

SPIKEVAX'ın (orijinal), önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonundan bağımsız olarak (başlangıç serolojisi ve nazofaringeal sürüntü örneği testi ile belirlenmiştir), Doz 2'den 14 gün sonra COVID-19'u önlemek için aşı etkililiği %93,6 (%95 GA: 88,6; 96,5) olmuştur.

Ayrıca, birincil etkililik son noktasının alt grup analizleri, cinsiyetler, etnik gruplar ve yüksek şiddetli COVID-19 riski ile ilişkili tıbbi komorbiditeleri olan katılımcılar arasında benzer etkililik noktası tahminleri göstermiştir.

Yetişkinlerde immünojenite- rapel dozundan sonra (0,25 mL, 50 mikrogram)
SPIKEVAX (orijinal) rapel dozunun güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi, 18 yaş ve üzeri katılımcılarda devam eden Faz 2, randomize, gözlemci-kör, plasebo kontrollü, doz doğrulama çalışmasında değerlendirilmektedir (NCT04405076). Bu çalışmada 198 katılımcıya birincil seri olarak iki doz (0,5 mL, 100 mikrogram 1 ay arayla) SPIKEVAX (orijinal) aşısı uygulanmıştır. Açık-etiketli bir fazda, bu katılımcılardan 149'u (protokol-başına set) birincil serideki ikinci dozu aldıktan en az 6 ay sonra tek bir rapel doz (0,25 mL, 50 mikrogram) almıştır.
Tek bir rapel dozunun (0,25 mL, 50 mikrogram) 12,99 (%95 GA) geometrik ortalama kat artışına (GMFR) yol açtığı gösterilmiştir: 11,04; 15,29) nötralize edici antikorlarda rapel öncesi ile rapel dozundan 28 gün sonrası karşılaştırılmıştır. Nötralize edici antikorlardaki GMFR, 2. dozdan 28 gün sonrası (birincil seri) ile rapel dozdan 28 gün sonrası karşılaştırıldığında 1,53 (%95 GA: 1,32; 1,77) olarak bulunmuştur.

Yetişkinlerde ruhsatlı başka bir COVID-19 aşısı ile birincil aşılamayı takiben uygulanan rapel dozun immünojenitesi
SPIKEVAX (orijinal) ile heterolog bir güçlendirmenin güvenliliği ve immünojenitesi, 154 katılımcı ile araştırmacı tarafından başlatılan bir çalışmada incelenmiştir. Vektör-tabanlı veya RNA tabanlı COVID-19 aşısı kullanılan birincil seri ile SPIKEVAX (orijinal) ile yapılan rapel enjeksiyonu arasındaki minimum zaman aralığı 12 hafta (aralık: 12 hafta ila 20,9 hafta) idi. Bu çalışmada rapel için kullanılan doz 100 mikrogramdır. Psödovirüs nötralizasyon testiyle ölçülen nötralize edici antikor titreleri, uygulamadan önceki 1. günde ve rapel dozundan sonraki 15. ve 29. günlerde değerlendirilmiştir. Birincil aşılamadan bağımsız olarak bir rapel yanıt gösterilmiştir.

Sadece kısa vadeli immünojenite verileri mevcuttur; uzun vadeli koruma ve immünolojik hafıza şu anda bilinmemektedir.

Birleşik Krallık'ta üçüncü doz (rapel) olarak yedi COVID-19 aşısının güvenliliği ve immünojenitesi
COV-BOOST, ayrıntılı immünolojiyi araştırmak için bir alt grup ile COVID-19'a karşı üçüncü doz rapel aşılamanın çok merkezli, randomize Faz 2 araştırmacı tarafından başlatılan bir çalışmadır. Katılımcılar, 30 yaş ve üzeri, fiziksel sağlığı iyi olan (hafif ila orta derecede iyi kontrol edilen komorbiditelere izin verilmiştir), iki doz Pfizer-BioNTech veya Oxford-AstraZeneca (ilk doz Aralık 2020, Ocak 2021 veya Şubat 2021'de) almış ve kayıt sırasında ikinci dozdan en az 84 gün sonra olan yetişkinlerdir. SPIKEVAX (orijinal) antikor ve nötralize edici yanıtları artırmış ve prime serisinden bağımsız olarak iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmada rapel için kullanılan doz 100 mikrogramdır. Psödovirüs nötralizasyon testiyle ölçülen nötralize edici antikor titreleri, rapel dozundan sonraki 28. günde değerlendirilmiştir.

12-17 yaş arası adölesanlarda klinik etkililik
Adölesan çalışması, 12 ila 17 yaş arası adölesanlarda SPIKEVAX 'ın (orijinal) güvenliliğini, reaktojenitesini ve etkililiğini değerlendirmek için devam eden Faz 2/3 randomize, plasebo kontrollü, gözlemci-kör bir klinik çalışmadır (NCT04649151). Bilinen SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 3.732 katılımcı, 1 ay arayla 2 doz SPIKEVAX (orijinal)

veya salin plasebo almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir.

İkincil bir etkililik analizi, 2 doz (orijinal) (n=2.139) veya plasebo (n=1.042) alan ve protokol-başına setinde, başlangıç SARS-CoV-2 durumu negatif olan 3.181 katılımcıda gerçekleştirilmiştir. SPIKEVAX (orijinal) alan katılımcılar ile plasebo alan katılımcılar arasında demografik özellikler veya önceden var olan tıbbi durumlar açısından kayda değer bir fark görülmemiştir.

COVID-19, pozitif RT-PCR sonucu ve en az 2 sistemik semptom veya 1 solunum semptomu gerektiren semptomatik COVID-19 olarak tanımlanmıştır. İkinci dozdan 14 gün sonra başlayan vakalardır.

SPIKEVAX (orijinal) grubunda sıfır semptomatik COVID-19 vakası ve plasebo grubunda 4 semptomatik COVID-19 vakası görülmüştür.

12-17 yaş arası adölesanlarda immünojenite- *SPIKEVAX primer aşılamasından sonra*
SARS-CoV-2 %50 nötralize edici titreleri ve Doz 2'den 28 gün sonra seroyanıt oranlarını değerlendiren bir non-inferiorite analizi, adölesan çalışmasında 12-17 yaş arası adölesan (n=340) ve yetişkin çalışmasında 18-25 yaş arası katılımcıların (n=296) protokol-başına immünojenite alt gruplarında gerçekleştirilmiştir. Deneklerin başlangıçta, önceden SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dair immünolojik veya virolojik kanıtları yoktu. Nötralize edici antikor titrelerinin geometrik ortalama oranı (GOO) 12-17 yaş arası adölesanlarda, 18-25 yaş arası adölesanlara kıyasla 1,08'dir (%95 GA: 0,94; 1,24).

Sero-cevap oranlarındaki fark %0,2'dir (%95 GA: -1,8; 2,4). Non-inferiorite kriterleri (GOO için %95 GA'nin alt sınırı > 0,67 ve seroyanıt oranı farkının %95 GA'sinin alt sınırı > -%10) karşılanmıştır.

SPIKEVAX (orijinal) rapel dozundan sonra 12 ila 17 yaş arası adölesanlarda immünojenite
Bu çalışmanın rapel fazının birincil immünojenite hedefi, yetişkin çalışmasındaki genç yetişkinlerde (18 ila 25 yaş) rapel sonrası bağışıklık yanıtlarını (29. gün) birincil serinin 2. dozundan (57. gün) sonra elde edilenlerle karşılaştırarak 12 ila 17 yaş arası katılımcılarda rapel dozunun etkililiğini ortaya çıkarmaktır. Rapel dozu sonrası bağışıklık yanıtları (nAb geometrik ortalama konsantrasyon [GOK] ve serolojik yanıt oranı [SRR]), pivotal yetişkin etkililik çalışmasında genç yetişkinlerin (18 ila 25 yaş) bir alt kümesi arasında 100 mikrogram SPIKEVAX primer serisinin tamamlanmasının ardından ölçülenlere kıyasla önceden belirlenmiş noninferiorite kriterlerini (hem GOK hem de SRR için) karşılıyorsa, 50 mikrogram SPIKEVAX rapel dozunun etkililiği çıkarılır.

Bu çalışmanın açık etiketli aşamasında, 12 ila 17 yaş arasındaki katılımcılar birincil serinin tamamlanmasından en az 5 ay sonra (1 ay arayla iki doz) tek bir rapel dozu almıştır. Birincil immünojenite analizi popülasyonu, bu çalışmadaki 257 rapel doz katılımcısını ve daha önce SPIKEVAX 'ın 1 ay arayla iki dozdan oluşan birincil aşılama serisini tamamlamış olan genç yetişkin çalışmasından (≥18 ila ≤25 yaş) 295 katılımcının rastgele bir alt kümesini içermektedir. Analiz popülasyonuna dahil edilen her iki katılımcı grubunda da sırasıyla ilk primer seri dozundan önce ve rapel dozundan önce SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dair serolojik veya virolojik kanıt bulunmamıştır.

Adölesan rapel dozu 29. gün GOK'nun GOO 'si genç yetişkinlerle karşılaştırılmıştır: 57. gün GOO 5,1 (%95 GA: 4,5; 5,8) olup noninferiorite kriterlerini karşılamıştır (yani, %95 GA'nın alt sınırı >0,667 (1/1,5); nokta tahmini ≥0,8); SRR farkı %0,7 (%95 GA: -0,8; 2,4) olup noninferiorite kriterlerini karşılamıştır (SRR farkının %95'inin alt sınırı >-%10).

257 katılımcıda, rapel öncesi (rapel dozu-gün 1) nAb GOK 400,4 (%95 GA: 370; 433,4); BD-gün 29'da GOK 7.172 (%95 GA: 6.610,4; 7.781,4). Rapel doz sonrası 29. gün GOK, rapel doz öncesi GOK'a göre yaklaşık 18 kat artarak rapel dozun adölesanlar üzerindeki etkisini göstermiştir. SRR 100 idi (%95 GA: 98,6; 100).

Birincil immünojenite hedefi için önceden belirlenmiş başarı kriterleri karşılanmış, böylece yetişkin çalışmasından aşı etkililiğinin çıkarılmasına olanak sağlanmıştır.

Tablo 3. Geometrik ortalama konsantrasyon oranı ve seroyanıt oranının özeti - 6 aydan 23 aya kadar olan bireylerin 18 yaştan 25 yaşa kadar olan katılımcılarla karşılaştırılması – protokol-başına immünojenite seti

		6 aydan itibaren 23 ay n=230	**18 yaşından itibaren 25 yıl n=291**	**6 aydan 23 aya kadar/ 18 yaşından 25 yaşına kadar**	
Miktar Tayini	**Zaman Noktası**	**GOK (95% GA)***	**GOK (95% GA)***	**GOK oranı (%95 GA)[a]**	**Eşdeğer olmama hedefine ulaşıldı (E/H)[b]**
SARS-CoV-2 Nötralizasyon tayini[c]	Doz 2'den 28 gün sonra	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	E
		Seroyanıt % (95% GA)[d]	**Seroyanıt % (95% GA)[d]**	**Seroyanıttaki fark oranı % (%95 GA)[e]**	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1; 2,5)	

GOK = Geometrik ortalama konsantrasyon

n = Başlangıçta ve 57. günde verileri eksik olmayan katılımcı sayısı

* Miktar belirleme alt sınırının (LLOQ) altında olarak bildirilen antikor değerleri 0,5 x LLOQ ile değiştirilir. Miktar belirleme üst sınırından (ULOQ) büyük değerler, gerçek değerlerin mevcut olmaması halinde ULOQ ile değiştirilir.

a Log-dönüştürülmüş antikor seviyeleri, sabit etki olarak grup değişkeni (6 aylıktan 5 yaşa kadar olan katılımcılar ve genç yetişkinler) ile kovaryans analizi (ANCOVA) modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen LS ortalamaları, LS ortalamalarının farkı ve %95 GA, sunum için orijinal ölçeğe geri dönüştürülmüştür.

[b] GOK oranı için 2 taraflı %95 GA'nın alt sınırı >0,8 nokta tahmini ile 0,67'den büyükse ve seroyanıt oranındaki fark için 2 taraflı %95 GA'nın alt sınırı >%5 nokta tahmini ile -%10'dan büyükse noninferiorite ilan edilir.

[c] AU/mL cinsinden nihai geometrik ortalama antikor konsantrasyonları (GOK) SARS-CoV-2 mikronötralizasyon deneyi kullanılarak belirlenmiştir.

[d] Bir denek düzeyinde SARS-CoV-2 RVP nötralize edici antikor konsantrasyonuna özgü aşılamaya bağlı seroyanıt, protokolde LLOQ'nun altından 4 x LLOQ'ya eşit veya üstüne bir değişiklik veya başlangıç LLOQ'ya eşit veya üstündeyse en az 4 kat artış olarak tanımlanır. Seroyanıt %95 GA Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

[e] Serolojik yanıt oranındaki fark %95 GA, Miettinen-Nurminen (skor) güven sınırları kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 4. Geometrik ortalama konsantrasyon oranı ve seroyanıt oranının özeti - 2 yaşından 5 yaşına kadar olan bireylerin 18 yaşından 25 yaşına kadar olan katılımcılarla karşılaştırılması-PB (protokol-başına) immünojenite seti

		2 yaşından itibaren 5 yıl n=264	**18 yaşından itibaren 25 yıl n=291**	**2 yaşından 5 yaşına kadar/ 18 yaşından 25 yaşına kadar**	
Miktar Tayini	**Zaman Noktası**	**GOK (95% GA)***	**GOK (95% GA)***	**GOK oranı (%95 GA)[a]**	**Eşdeğer olmama hedefine ulaşıldı (E/H)[b]**
SARS-CoV-2 Nötralizasyon tayini[c]	Doz 2'den 28 gün sonra	1.410 (1.273,8; 1.560,8)	1.390,8 (1.262,5; 1.532,1)	1(0,9; 1,2)	E
		Seroyanıt %(95% GA)[d]	**Seroyanıt% (95% GA)[d]**	**Seroyanıttaki fark oranı % (95% GA)[e]**	
		98,9 (96,7; 99, 8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GOK = Geometrik ortalama konsantrasyon

n = Başlangıçta ve 57. günde verileri eksik olmayan katılımcı sayısı

* Miktar belirleme alt sınırının (LLOQ) altında olarak bildirilen antikor değerleri 0,5 x LLOQ ile değiştirilir. Miktar belirleme üst sınırından (ULOQ) büyük değerler, gerçek değerlerin mevcut olmaması halinde ULOQ ile değiştirilir.

a Log-dönüştürülmüş antikor seviyeleri, sabit etki olarak grup değişkeni (6 aylıktan 5 yaşa kadar olan katılımcılar ve genç yetişkinler) ile kovaryans analizi (ANCOVA) modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen LS ortalamaları, LS ortalamalarının farkı ve %95 GA, sunum için orijinal ölçeğe geri dönüştürülmüştür.

[b] GOK oranı için 2 taraflı %95 GA'nın alt sınırı >0,8 nokta tahmini ile 0,67'den büyükse ve seroyanıt oranındaki fark için 2 taraflı %95 GA'nın alt sınırı >%5 nokta tahmini ile -%10'dan büyükse noninferiorite ilan edilir.

[c] AU/mL cinsinden nihai geometrik ortalama antikor konsantrasyonları (GOK) SARS-CoV-2 mikronötralizasyon deneyi kullanılarak belirlenmiştir.

[d] Bir denek düzeyinde SARS-CoV-2 RVP nötralize edici antikor konsantrasyonuna özgü aşılamaya bağlı seroyanıt, protokolde LLOQ'nun altından 4 x LLOQ'ya eşit veya üstüne bir değişiklik veya başlangıç LLOQ'ya eşit veya üstündeyse en az 4 kat artış olarak tanımlanır. Seroyanıt %95 GA Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

[e] Serolojik yanıt oranındaki fark %95 GA, Miettinen-Nurminen (skor) güven sınırları kullanılarak hesaplanmıştır.

Solid organ nakli alıcılarında immünojenite
SPIKEVAX'ın (orijinal) güvenliliği, reaktojenitesi ve immünojenitesi, böbrek ve karaciğer nakilleri de dahil olmak üzere yetişkin solid organ nakli (SOT) alıcılarında iki-bölümden oluşan Faz 3b açık-etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir (mRNA-1273-P304). Çalışmanın yürütüldüğü tarihte izin verilen doz olan 100 mikrogramlık (0,5 mL) bir doz uygulanmıştır.

Kısım A'da, 128 SOT alıcısı üçüncü doz SPIKEVAX (orijinal) almıştır. Kısım B'de 159 SOT alıcısı son dozdan en az 4 ay sonra bir rapel doz almıştır.
Çalışmadaki immünojenite, atasal SARS-CoV-2 (D614G) suşunu ifade eden psödovirüse karşı nötralize edici antikorların Doz 2, Doz 3, rapel dozdan 1 ay sonra ve Kısım A'dan son dozdan itibaren 12 aya kadar ve Kısım B'de rapel dozdan itibaren 6 aya kadar ölçülmesiyle değerlendirilmiştir.
Üç doz SPIKEVAX (orijinal), doz-öncesi 1 ve doz sonrası 2 ile karşılaştırıldığında gelişmiş nötralize edici antikor titrelerine neden olmuştur. Üç doz almış olan SOT katılımcılarının daha yüksek bir oranı, iki doz almış olan katılımcılara kıyasla seroyanıt elde etmiştir. Üç doz alan SOT karaciğer katılımcılarında gözlenen nötralize edici antikor seviyeleri, immünokompetan, başlangıç SARS-CoV-2-negatif yetişkin katılımcılarda gözlenen doz 2 sonrası yanıtlarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Nötralize edici antikor yanıtları, SOT karaciğer katılımcılarına kıyasla SOT böbrek katılımcılarında doz 3 sonrasında sayısal olarak daha düşük olmaya devam etmiştir. Doz 3'ten bir ay sonra gözlenen nötralize edici seviyeler altı ay boyunca devam etmiş, antikor seviyeleri başlangıca kıyasla 26 kat daha yüksek ve seroyanıt oranı %67 olarak korunmuştur.

SPIKEVAX'ın dördüncü (rapel) dozu (orijinal), daha önce uygulanan aşılardan [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 veya herhangi bir mRNA içeren kombinasyon] bağımsız olarak, SOT katılımcılarında nötralize edici antikor yanıtını doz 3 sonrasına kıyasla artırmıştır; ancak SOT böbrek katılımcıları, SOT karaciğer katılımcılarına kıyasla sayısal olarak daha düşük nötralize edici antikor yanıtlarına sahip olmuştur.

Yaşlılarda

SPIKEVAX (orijinal), 65 yaş ve üzeri 3.768 denek dahil olmak üzere 6 aylık ve üzeri bireylerde değerlendirilmiştir. SPIKEVAX'ın (orijinal) etkililiği yaşlı (≥65 yaş) ve genç yetişkin denekler (18-64 yaş) arasında tutarlıydı.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, COVID-19'un önlenmesinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde SPIKEVAX (orijinal) ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Uygulanabilir değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişim toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Genel toksisite

Genel toksisite çalışmaları sıçanlarda yürütülmüştür (2 haftada bir insan dozunu aşan 4 doza kadar intramüsküler olarak). Geçici ve geri dönüşlü enjeksiyon bölgesi ödemi ve eritemi ve laboratuvar testlerinde geçici ve geri dönüşlü değişiklikler (eozinofil, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen artışı dahil) gözlenmiştir. Sonuçlar, insanlar için toksisite potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir.

Genotoksisite/karsinojenite

Aşının yeni lipid bileşeni SM-102 ile *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar, insanlar için genotoksisite potansiyelinin çok düşük olduğunu göstermektedir. Karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

Bir gelişimsel toksisite çalışmasında, aynı miktarda mRNA (100 mikrogram) ve SPIKEVAX 'ın (orijinal) tek bir insan dozunda bulunan diğer bileşenleri içeren bir aşı formülasyonundan 0,2 mL, dişi sıçanlara dört kez kas içi yolla uygulanmıştır: Çiftleşmeden 28 ve 14 gün önce ve gebeliğin 1. ve 13. günlerinde. Hayvan çalışmalarında, SARS-CoV-2 antikor yanıtları, çiftleşme öncesinde ve laktasyonun 21. gününden, çalışmanın sonuna kadar, fetüslerde ve yavrularda da mevcuttu. Kadın doğurganlığı, gebelik, embriyo fetal veya yavru gelişimi veya doğum sonrası gelişim üzerinde aşıya bağlı herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. SPIKEVAX (orijinal) aşısının plasental transferi veya sütle atılımına ilişkin veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

SM-102 (heptadekan-9-il 8-{(2-hidroksietil)[6-okso-6-(undesiloksi)hekzil]amino}oktanoat)
Kolesterol
1,2-distearoil-sn-glisero-3-fosfokolin (DSPC)

1,2-Dimistoil-rac-glisero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)
Trometamol
Trometamol hidroklorür
Asetik asit
Sodyum asetat trihidrat
Sukroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

6.3 Raf Ömrü

SPIKEVAX LP.8.1 50 mikrogram enjeksiyonluk dispersiyon içeren kullanıma hazır enjektör

-50ºC ile -15ºC arasında 9 ay.

9 aylık süre içinde, kullanıma hazır enjektörler dondurucudan çıkarıldıktan sonra en fazla 30 gün boyunca ışıktan korunarak 2°C - 8°C'de buzdolabında saklanabilir (bkz. Bölüm 6.4).

Aşı çözüldükten sonra tekrar dondurulmamalıdır.

Kullanıma hazır enjektörler, soğutma koşullarından çıkarıldıktan sonra 24 saate kadar 8°C - 25°C'de saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

SPIKEVAX LP.8.1 50 mikrogram enjeksiyonluk dispersiyon içeren kullanıma hazır enjektör

Dondurucuda -50ºC ila -15ºC arasında saklayınız.
Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için dış kartonda saklayınız.
Çözdürme sonrası saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

Çözülmüş kullanıma hazır enjektörlerin sıvı halde 2°C - 8°C arasında sevkiyatı
Çözülmüş kullanıma hazır enjektörler 2°C - 8°C'de taşınabilir. Çözüldükten ve 2°C - 8°C'de taşındıktan sonra, kullanıma hazır enjektörler yeniden dondurulmamalı ve kullanılana kadar 2°C - 8°C'de saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SPIKEVAX LP.8.1 50 mikrogram enjeksiyonluk dispersiyon içeren kullanıma hazır enjektör

Piston tıpalı (kaplanmış bromobutil kauçuk) ve uç kapaklı (bromobutil kauçuk, iğnesiz) kullanıma hazır bir enjektörde (siklik olefin polimer) 0,5 mL dispersiyon.

Kullanıma hazır enjektör, 1 veya 10 adet kullanıma hazır enjektör içeren karton bir iç tepsidedir.
Ambalaj boyutları:
10 adet kullanıma hazır enjektör
1 adet kullanıma hazır enjektör
Her bir kullanıma hazır enjektör 0,5 mL içerir.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Aşı, dispersiyonun sterilliğini sağlamak için aseptik teknikler kullanılarak eğitimli bir sağlık uzmanı tarafından hazırlanmalı ve uygulanmalıdır.

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

SPIKEVAX LP.8.1 50 mikrogram kullanıma-hazır enjektörde enjeksiyon için dispersiyonun içeriğini çalkalamayın veya seyreltmeyin.

Kullanıma hazır enjektör yalnızca tek kullanımlıktır. Aşı çözüldükten sonra kullanıma hazır hale gelir. Kullanıma hazır enjektör 0,5 mL'lik bir (1) doz uygulanabilir.

SPIKEVAX LP.8.1, 0,5 mL (50 mikrogram SARS-CoV-2 LP.8.1) mRNA içeren tek dozluk, kullanıma hazır enjektör (iğnesiz) ile sağlanır ve uygulamadan önce çözülmelidir.

Kullanmadan önce her bir kullanıma hazır enjektörü aşağıdaki talimatları izleyerek çözdürünüz. Enjektörler kartonun içinde, buzdolabında veya oda sıcaklığında çözdürülebilir (Tablo 5).

Tablo 5. SPIKEVAX LP.8.1 kullanıma hazır enjektörler için kullanımdan önce çözdürme talimatları

Konfigürasyon	Çözdürme talimatları ve süresi			
	Çözülme sıcaklığı (buzdolabında) (°C)	**Çözülme süresi (dakika)**	**Çözülme sıcaklığı (oda sıcaklığında) (°C)**	**Çözülme süresi (dakika)**
Karton ambalajda kullanıma hazır 1 enjektör	2 – 8	100	15 – 25	40
10 adet kullanıma hazır enjektör içeren karton	2 – 8	160	15 – 25	80

Önceden doldurulmuş enjektörün ürün adının SPIKEVAX LP.8.1 olduğunu kontrol ediniz. Lütfen bu formülasyon için Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

SPIKEVAX LP.8.1 kullanıma hazır enjektörler için kullanım talimatları

- Çalkalamayınız.
- Kullanıma hazır enjektör, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.
- SPIKEVAX LP.8.1 beyaz ila kirli beyaz bir dispersiyondur. Beyaz veya yarı saydam ürünle ilişkili partiküller içerebilir. Aşının rengi bozulmuşsa veya başka partiküller içeriyorsa uygulamayınız.
- Kullanıma hazır enjektör kartonlarına iğneler dahil değildir.
- İntramüsküler enjeksiyon için uygun boyutta steril bir iğne kullanınız (21-gauge veya daha ince iğneler).
- Saat yönünün tersine çevirerek uç kapağını enjektörden çıkarınız.
- İğne enjektöre sıkıca oturana kadar saat yönünde çevirerek iğneyi takınız.
- Uygulama için hazır olduğunda iğnenin kapağını açınız.
- Dozun tamamını intramüsküler uygulayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Çankaya / ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2025/348

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.08.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--/--/--