

FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SPIKEVAX

Badan POM, the Indonesia Food and Drug Administration, has issued an **Emergency Use Authorization (EUA)** to permit the emergency use of Spikevax. Spikevax is a vaccine which may prevent from getting COVID-19. Read this Fact Sheet for information about Spikevax prior to provide vaccination

The Emergency Use Authorization of the Spikevax is indicated for active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.

Spikevax is contraindicated in person who is Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section **Composition**.

ADMINISTRATION:

Each vaccine dose of 0.5 ml is withdrawn into a syringe for injection to be administered intramuscularly. Do not shake the vial.

Primary immunization:

The Spikevax vaccination course consists of two separate doses of 0.5ml each. The second dose should be administered 1 month apart (see section Pharmacodynamic Properties).

It is recommended that individuals who receive a first dose of Spikevax complete the vaccination course with Spikevax (see section Special warnings and precautions for use).

The safety and efficacy of Spikevax in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.

Homologous Booster Dose:

The booster dose of the Spikevax is 0.25 mL.

As a homologous booster, a single Spikevax booster dose (0.25 mL) may be administered at least 6 months after completing a primary series of the Spikevax to individuals 18 years of age or older.

Heterologous Booster Dose:

A single half booster dose of the Spikevax (0.25 mL) may be administered to individuals 18 years of age and older as a heterologous booster dose at least 6 months after completion of primary vaccination with AstraZeneca, Pfizer or Janssen vaccine.

Spikevax is available as a solution for injection packed in a 5 mL vial. This product contains no preservative.

See the Full EUA Prescribing Information for complete dosage, administration, and preparation instructions.

Health care providers must submit a report on all medication errors and **ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS** related to Spikevax.

This Fact Sheet may have been updated. For more recent Fact Sheet see www.pom.go.id

For information on clinical trials that are testing the use of Spikevax, please see www.clinicaltrials.gov

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

This section provides essential information on the use of Spikevax is for active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.

Please refer to this fact sheet for information on use of the Spikevax under the EUA.

Composition

Spikevax is provided as a white to off-white suspension for intramuscular injection. Each 0.5 mL dose of Spikevax contains 100 mcg of nucleoside-modified messenger RNA (mRNA) encoding the pre-fusion stabilized Spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2 virus.

Each dose of the Spikevax contains the following ingredients: a total lipid content of 1.93 mg (SM-102, polyethylene glycol [PEG] 2000 dimyristoyl glycerol [DMG], cholesterol, and 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]), 0.31 mg tromethamine, 1.18 mg tromethamine hydrochloride, 0.043 mg acetic acid, 0.20 mg sodium acetate trihydrate, and 43.5 mg sucrose.

Spikevax does not contain a preservative. The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

Indication

For active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.

Contraindications

Do not administer the Spikevax to individuals with a known history of a severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the Spikevax (see Full EUA Fact Sheet for HCP)

Dosage and Administration

Dosing and Schedule for primary immunization

The Spikevax is administered intramuscularly as a series of two doses (0.5 mL each) 1 month apart.

Homologous Booster Dose:

The booster dose of the Spikevax is 0.25 mL.

As a homologous booster, a single Spikevax booster dose (0.25 mL) may be administered at least 6 months after completing a primary series of the Spikevax to individuals 18 years of age or older.

Heterologous Booster Dose:

A single half booster dose of the Spikevax (0.25 mL) may be administered to individuals 18 years of age and older as a heterologous booster dose at least 6 months after completion of primary vaccination with AstraZeneca, Pfizer or Janssen vaccine.

Dose Preparation

- The Spikevax multiple-dose vials contain a frozen suspension that does not contain a preservative and must be thawed prior to administration.
- Remove the required number of vial(s) from storage and thaw each vial before use following the instructions below.

Vial	Thaw in Refrigerator	Thaw at Room Temperature
Maximum 11-Dose Vial (range: 10-11 doses)	Thaw in refrigerated conditions between 2° to 8°C for 2 hours and 30 minutes. Let each vial stand at room temperature for 15 minutes before administering.	Alternatively, thaw at room temperature between 15° to 25°C for 1 hour.
Maximum 15-Dose Vial (range: 13-15 doses)	Thaw in refrigerated conditions between 2° to 8°C for 3 hours. Let each vial stand at room temperature for 15 minutes before administering.	Alternatively, thaw at room temperature between 15° to 25°C for 1 hour and 30 minutes.

- After thawing, do not refreeze.
- Swirl vial gently after thawing and between each withdrawal. Do not shake. Do not dilute the vaccine.
- The Spikevax is a white to off-white suspension. It may contain white or translucent product-related particulates. Visually inspect the Spikevax vials for other particulate matter and/or discoloration prior to administration. If either of these conditions exists, the vaccine should not be administered.
- The Spikevax is supplied in two multiple-dose vial presentations:
 - o A multiple-dose vial containing a maximum of 11 doses: range 10-11 doses (0.5 mL each).
 - o A multiple-dose vial containing a maximum of 15 doses: range 13-15 doses (0.5 mL each).
- Depending on the syringes and needles used for each dose, there may not be sufficient volume to extract more than 10 doses from the maximum of 11 doses vial or more than 13 doses from the maximum of 15 doses vial. Irrespective of the type of syringe and needle:
 - o Each dose must contain 0.5 mL of vaccine.
 - o If the amount of vaccine remaining in the vial cannot provide a full dose of 0.5 mL, discard the vial and contents. Do not pool excess vaccine from multiple vials.
 - o Pierce the stopper at a different site each time.
- After the first dose has been withdrawn, the vial should be held between 2° to 25°C (36° to 77°F). Record the date and time of first use on the Spikevax vial label. Discard vial after 12 hours. Do not refreeze.

Administration

Visually inspect each dose of the Spikevax in the dosing syringe prior to administration. The white to off-white suspension may contain white or translucent product-related particulates. During the visual inspection,

- verify the final dosing volume of 0.5 mL.
- confirm there are no other particulates and that no discoloration is observed.
- do not administer if vaccine is discolored or contains other particulate matter.

Administer the Spikevax intramuscularly.

Special Warnings and Precautions for Use

Management of Acute Allergic Reactions

Appropriate medical treatment to manage immediate allergic reactions must be immediately available in the event an acute anaphylactic reaction occurs following administration of the Spikevax.

Monitor Spikevax recipients for the occurrence of immediate adverse reactions.

Myocarditis and Pericarditis

Post marketing data demonstrate increased risks of myocarditis and pericarditis, particularly within 7 days following the second dose. The observed risk is higher among males under 40 years of age than among females and older males. The observed risk is highest in males 18 through 24 years of age. Although some cases required intensive care support, available data from short-term follow-up suggest that most individuals have had resolution of symptoms with conservative management. Information is not yet available about potential long-term sequelae.

Some, but not all, observational analyses of postmarketing data suggest that there may be an increased risk of myocarditis and pericarditis in males under 40 years of age following the second dose of the Spikevax relative to other authorized or approved mRNA COVID-19 vaccines. Although postmarketing data following a booster dose of mRNA vaccines are limited, available evidence suggests a lower myocarditis risk following a booster dose relative to the risk following the primary series second dose.

The CDC has published considerations related to myocarditis and pericarditis after vaccination, including for vaccination of individuals with a history of myocarditis or pericarditis (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>)

Syncope

Syncope (fainting) may occur in association with administration of injectable vaccines. Procedures should be in place to avoid injury from fainting.

Altered Immunocompetence

Immunocompromised persons, including individuals receiving immunosuppressive therapy, may have a diminished response to the Spikevax.

Limitations of Vaccine Effectiveness

The Spikevax may not protect all vaccine recipients.

Drug Interactions

There are no data to assess the concomitant administration of the Spikevax with other vaccines.

Use in Specific Populations

Pregnancy

Animal studies have not shown any safety issues related to pregnancy. Vaccines are only recommended when the benefits outweigh the risks to the mother and fetus.

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Available data on Spikevax administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

In a developmental toxicity study, 0.2 mL of a vaccine formulation containing the same quantity of nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (mRNA) (100 mcg) and other ingredients included in a single human dose of Spikevax was administered to female rats by the intramuscular route on four occasions: 28 and 14 days prior to mating, and on gestation days 1 and 13. No vaccine-related adverse effects on female fertility, fetal development, or postnatal development were reported in the study.

Lactation

Risk Summary

Data are not available to assess the effects of Spikevax on the breastfed infant or on milk production/excretion.

Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been assessed in persons less than 18 years of age. Emergency Use Authorization of Spikevax does not include use in individuals younger than 18 years of age.

Geriatric Use

Clinical studies of Spikevax included participants 65 years of age and older receiving vaccine or placebo, and their data contribute to the overall assessment of safety and efficacy. In an ongoing Phase 3 clinical study, 24.8% (n=7,520) of participants were 65 years of age and older and 4.6% (n=1,399) of participants were 75 years of age and older. Vaccine efficacy in participants 65 years of age and older was 86.4% (95% CI 61.4, 95.2) compared to 95.6% (95% CI 90.6, 97.9) in participants 18 to <65 years of age. Overall, there were no notable differences in the safety profiles observed in participants 65 years of age and older and younger participants.

Adverse Reactions

In clinical studies, the adverse reactions in participants 18 years of age and older were pain at the injection site (92.0%), fatigue (70.0%), headache (64.7%), myalgia (61.5%), arthralgia (46.4%), chills (45.4%), nausea/vomiting (23.0%), axillary swelling/tenderness (19.8%), fever (15.5%), swelling at the injection site (14.7%), and erythema at the injection site (10.0%).

Severe allergic reactions, including anaphylaxis, have been reported following administration of the Spikevax during mass vaccination outside of clinical trials.

Myocarditis and pericarditis have been reported following administration of the Spikevax during mass vaccination outside of clinical trials.

Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

Overall, 15,419 participants aged 18 years and older received at least one dose of Spikevax in three clinical trials (NCT04283461, NCT04405076, and NCT04470427).

The safety of Spikevax was evaluated in an ongoing Phase 3 randomized, placebo- controlled, observer-blind clinical trial conducted in the United States involving 30,351 participants 18 years of age and older who received at least one dose of Spikevax (n=15,185) or placebo (n=15,166) (referred as Study 1; NCT04470427). At the time of vaccination, the mean age of the population was 52 years (range 18-95); 22,831 (75.2%) of participants were 18 to 64 years of age and 7,520 (24.8%) of participants were 65 years of age and older. Overall, 52.7% were male, 47.3% were female, 20.5% were Hispanic or Latino, 79.2% were White, 10.2% were African American, 4.6% were Asian, 0.8% were American Indian or Alaska Native, 0.2% were Native Hawaiian or Pacific Islander, 2.1% were other races, and 2.1% were Multiracial. Demographic characteristics were similar among participants who received Spikevax and those who received placebo.

Solicited Adverse Reactions

Data on solicited local and systemic adverse reactions and use of antipyretic medication were collected in an electronic diary for 7 days following each injection (i.e., day of vaccination and the next 6 days) among participants receiving Spikevax (n=15,179) and participants receiving placebo (n=15,163) with at least 1 documented dose. Solicited adverse reactions were reported more frequently among vaccine participants than placebo participants.

The reported number and percentage of the solicited local and systemic adverse reactions by age group and dose are presented in Table 1 and Table 2, respectively.

Table 1: Number and Percentage of Participants with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions

EUA- SPIKEVAX, Health Care Provider Fact Sheet

Approved version date 07/03/2022, BPOM EREG10040912200071

Within 7 Days* After Each Dose in Participants 18-64 Years (Solicited Safety Set, Dose 1 and Dose 2).

	Spikevax		Placebo^a	
	Dose 1 (N=11,406) n (%)	Dose 2 (N=10,985) n (%)	Dose 1 (N=11,407) n (%)	Dose 2 (N=10,918) n (%)
Local Adverse Reactions				
Pain	9,908 (86.9)	9,873 (89.9)	2,177 (19.1)	2,040 (18.7)
Pain, Grade 3 ^b	366 (3.2)	506 (4.6)	23 (0.2)	22 (0.2)
Axillary swelling/tenderness	1,322 (11.6)	1,775 (16.2)	567 (5.0)	470 (4.3)
Axillary swelling/tenderness, Grade 3 ^b	37 (0.3)	46 (0.4)	13 (0.1)	11 (0.1)
Swelling (hardness) ≥25 mm	767 (6.7)	1,389 (12.6)	34 (0.3)	36 (0.3)
Swelling (hardness), Grade 3 ^c	62 (0.5)	182 (1.7)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
Erythema (redness) ≥25 mm	344 (3.0)	982 (8.9)	47 (0.4)	43 (0.4)
Erythema (redness), Grade 3 ^c	34 (0.3)	210 (1.9)	11 (<0.1)	12 (0.1)
Systemic Adverse Reactions				
Fatigue	4,384 (38.4)	7,430 (67.6)	3,282 (28.8)	2,687 (24.6)
Fatigue, Grade 3 ^d	120 (1.1)	1,174 (10.7)	83 (0.7)	86 (0.8)
Fatigue, Grade 4 ^e	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	Spikevax		Placebo ^a	
	Dose 1 (N=11,406) n (%)	Dose 2 (N=10,985) n (%)	Dose 1 (N=11,407) n (%)	Dose 2 (N=10,918) n (%)
Headache	4,030 (35.3)	6,898 (62.8)	3,304 (29.0)	2,760 (25.3)
Headache, Grade 3 ^f	219 (1.9)	553 (5.0)	162 (1.4)	129 (1.2)
Myalgia	2,699 (23.7)	6,769 (61.6)	1,628 (14.3)	1,411 (12.9)
Myalgia, Grade 3 ^d	73 (0.6)	1,113 (10.1)	38 (0.3)	42 (0.4)
Arthralgia	1,893 (16.6)	4,993 (45.5)	1,327 (11.6)	1,172 (10.7)
Arthralgia, Grade 3 ^d	47 (0.4)	647 (5.9)	29 (0.3)	37 (0.3)
Arthralgia, Grade 4 ^e	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chills	1,051 (9.2)	5,341 (48.6)	730 (6.4)	658 (6.0)
Chills, Grade 3 ^g	17 (0.1)	164 (1.5)	8 (<0.1)	15 (0.1)
Nausea/vomiting	1,068 (9.4)	2,348 (21.4)	908 (8.0)	801 (7.3)
Nausea/vomiting, Grade 3 ^h	6 (<0.1)	10 (<0.1)	8 (<0.1)	8 (<0.1)
Fever	105 (0.9)	1,908 (17.4)	37 (0.3)	39 (0.4)
Fever, Grade 3 ⁱ	10 (<0.1)	184 (1.7)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Fever, Grade 4 ^j	4 (<0.1)	12 (0.1)	4 (<0.1)	2 (<0.1)
Use of antipyretic or pain medication	2,656 (23.3)	6,292 (57.3)	1,523 (13.4)	1,248 (11.4)

* 7 days included day of vaccination and the subsequent 6 days. Events and use of antipyretic or pain medication were collected in the electronic diary (e-diary).

a Placebo was a saline solution.

b Grade 3 pain and axillary swelling/tenderness: Defined as any use of prescription pain reliever prevents daily activity.

c Grade 3 swelling and erythema: Defined as >100 mm / >10 cm.

d Grade 3 fatigue, myalgia, arthralgia: Defined as significant; prevents daily activity.

e Grade 4 fatigue, arthralgia: Defined as requires emergency room visit or hospitalization.

f Grade 3 headache: Defined as significant; any use of prescription pain reliever or prevents daily activity.

g Grade 3 chills: Defined as prevents daily activity and requires medical intervention.

h Grade 3 nausea/vomiting: Defined as prevents daily activity, requires outpatient intravenous hydration.

i Grade 3 fever: Defined as $\geq 39.0^{\circ}$ – $\leq 40.0^{\circ}\text{C}$ / $\geq 102.1^{\circ}$ – $\leq 104.0^{\circ}\text{F}$.

j Grade 4 fever: Defined as $>40.0^{\circ}\text{C}$ / $>104.0^{\circ}\text{F}$.

Table 2: Number and Percentage of Participants with Solicited Local and Systemic Adverse Reactions within 7 Days* After Each Dose in Participants 65 Years and Older (Solicited Safety Set, Dose 1 and Dose 2)

	Spikevax		Placebo^a	
	Dose 1 (N=3,762) n (%)	Dose 2 (N=3,692) n (%)	Dose 1 (N=3,748) n (%)	Dose 2 (N=3,648) n (%)
Local Adverse Reactions				
Pain	2,782 (74.0)	3,070 (83.2)	481 (12.8)	437 (12.0)
Pain, Grade 3 ^b	50 (1.3)	98 (2.7)	32 (0.9)	18 (0.5)
Axillary swelling/tenderness	231 (6.1)	315 (8.5)	155 (4.1)	97 (2.7)
Axillary swelling/tenderness, Grade 3 ^b	12 (0.3)	21 (0.6)	14 (0.4)	8 (0.2)
Swelling (hardness) ≥25 mm	165 (4.4)	400 (10.8)	18 (0.5)	13 (0.4)
Swelling (hardness), Grade 3 ^c	20 (0.5)	72 (2.0)	3 (<0.1)	7 (0.2)
Erythema (redness) ≥25 mm	86 (2.3)	275 (7.5)	20 (0.5)	13 (0.4)
Erythema (redness), Grade 3 ^c	8 (0.2)	77 (2.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
Systemic Adverse Reactions				
Fatigue	1,251 (33.3)	2,152 (58.3)	851 (22.7)	716 (19.6)
Fatigue, Grade 3 ^d	30 (0.8)	254 (6.9)	22 (0.6)	20 (0.5)
Headache	921 (24.5)	1,704 (46.2)	723 (19.3)	650 (17.8)
Headache, Grade 3 ^e	52 (1.4)	106 (2.9)	34 (0.9)	33 (0.9)
Myalgia	742 (19.7)	1,739 (47.1)	443 (11.8)	398 (10.9)
Myalgia, Grade 3 ^d	17 (0.5)	205 (5.6)	9 (0.2)	10 (0.3)
Arthralgia	618 (16.4)	1,291 (35.0)	456 (12.2)	397 (10.9)
Arthralgia, Grade 3 ^d	13 (0.3)	123 (3.3)	8 (0.2)	7 (0.2)
Chills	202 (5.4)	1,141 (30.9)	148 (4.0)	151 (4.1)
Chills, Grade 3 ^f	7 (0.2)	27 (0.7)	6 (0.2)	2 (<0.1)
Nausea/vomiting	194 (5.2)	437 (11.8)	166 (4.4)	133 (3.6)

	Spikevax		Placebo ^a	
	Dose 1 (N=3,762) n (%)	Dose 2 (N=3,692) n (%)	Dose 1 (N=3,748) n (%)	Dose 2 (N=3,648) n (%)
Nausea/vomiting, Grade 3 ^g	4 (0.1)	10 (0.3)	4 (0.1)	3 (<0.1)
Nausea/vomiting, Grade 4 ^h	0 (0)	1 (<0.1)	0 (0)	0 (0)
Fever	10 (0.3)	370 (10.0)	7 (0.2)	4 (0.1)
Fever, Grade 3 ⁱ	1 (<0.1)	18 (0.5)	1 (<0.1)	0 (0)
Fever, Grade 4 ^j	0 (0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Use of antipyretic or pain medication	673 (17.9)	1,546 (41.9)	477 (12.7)	329 (9.0)

* 7 days included day of vaccination and the subsequent 6 days. Events and use of antipyretic or pain medication were collected in the electronic diary (e-diary).

a Placebo was a saline solution.

b Grade 3 pain and axillary swelling/tenderness: Defined as any use of prescription pain reliever; prevents daily activity.

c Grade 3 swelling and erythema: Defined as >100 mm / >10 cm.

d Grade 3 fatigue, myalgia, arthralgia: Defined as significant; prevents daily activity.

e Grade 3 headache: Defined as significant; any use of prescription pain reliever or prevents daily activity.

f Grade 3 chills: Defined as prevents daily activity and requires medical intervention.

g Grade 3 Nausea/vomiting: Defined as prevents daily activity, requires outpatient intravenous hydration.

h Grade 4 Nausea/vomiting: Defined as requires emergency room visit or hospitalization for hypotensive shock.

i Grade 3 fever: Defined as $\geq 39.0^{\circ} - \leq 40.0^{\circ}\text{C}$ / $\geq 102.1^{\circ} - \leq 104.0^{\circ}\text{F}$.

j Grade 4 fever: Defined as $>40.0^{\circ}\text{C}$ / $>104.0^{\circ}\text{F}$.

Solicited local and systemic adverse reactions reported following administration of Spikevax had a median duration of 1 to 3 days.

Grade 3 solicited local adverse reactions were more frequently reported after Dose 2 than after Dose 1. Solicited systemic adverse reactions were more frequently reported by vaccine recipients after Dose 2 than after Dose 1.

Unsolicited Adverse Events

Participants were monitored for unsolicited adverse events for up to 28 days following each dose and follow-up is ongoing. Serious adverse events and medically attended adverse events will be recorded for the entire study duration of 2 years. As of November 25, 2020, among participants who had received at least 1 dose of vaccine or placebo (vaccine=15,185, placebo=15,166), unsolicited adverse events that occurred within 28 days following each vaccination were reported by 23.9% of participants (n=3,632) who received Spikevax and 21.6% of participants (n=3,277) who received placebo. In these analyses, 87.9% of study participants had at least 28 days of follow-up after Dose 2.

Lymphadenopathy-related events that were not necessarily captured in the 7-day e-diary were reported by 1.1% of vaccine recipients and 0.6% of placebo recipients. These events included lymphadenopathy, lymphadenitis, lymph node pain, vaccination-site lymphadenopathy, injection-site lymphadenopathy, and axillary mass, which were plausibly related to vaccination. This imbalance is consistent with the imbalance observed for solicited axillary swelling/tenderness in the injected arm.

Hypersensitivity adverse events were reported in 1.5% of vaccine recipients and 1.1% of placebo recipients. Hypersensitivity events in the vaccine group included injection site rash and injection site urticaria, which are likely related to vaccination. Delayed injection site reactions that began >7 days after vaccination were reported in 1.2% of vaccine recipients and 0.4% of placebo recipients. Delayed injection site reactions included pain, erythema, and swelling and are likely related to vaccination.

Throughout the same period, there were three reports of Bell's palsy in the Spikevax group (one of which was a serious adverse event), which occurred 22, 28, and 32 days after vaccination, and one in the placebo group which occurred 17 days after vaccination. Currently available information on Bell's palsy is insufficient to determine a causal relationship with the vaccine.

There were no other notable patterns or numerical imbalances between treatment groups for specific categories of adverse events (including other neurologic, neuro-inflammatory, and thrombotic events) that would suggest a causal relationship to Spikevax.

Serious Adverse Event

As of November 25, 2020, serious adverse events were reported by 1.0% (n=147) of participants who received Spikevax and 1.0% (n=153) of participants who received placebo, one of which was the case of Bell's palsy which occurred 32 days following receipt of vaccine.

In these analyses, 87.9% of study participants had at least 28 days of follow-up after Dose 2, and the median follow-up time for all participants was 9 weeks after Dose 2.

There were two serious adverse events of facial swelling in vaccine recipients with a history of injection of dermatological fillers. The onset of swelling was reported 1 and 2 days, respectively, after vaccination and was likely related to vaccination.

There was one serious adverse event of intractable nausea and vomiting in a participant with prior history of severe headache and nausea requiring hospitalization. This event occurred 1 day after vaccination and was likely related to vaccination.

There were no other notable patterns or imbalances between treatment groups for specific categories of serious adverse events (including neurologic, neuro-inflammatory, and thrombotic events) that would suggest a causal relationship to Spikevax.

Booster Dose Following a Primary Series of Spikevax

A phase 2, randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-confirmation study was conducted by Moderna (referred as Study 2; NCT04405076) to evaluate the safety, reactogenicity, and immunogenicity of the Spikevax in participants 18 years of age and older. In this study, 198 participants received two doses (0.5 mL 1 month apart) of the Spikevax primary series. In an open label-phase, 171 of those participants received a single booster dose (0.25mL) at least 6 months (range of 5.8 to 8.5 months) after receiving the second dose of the primary series. Safety monitoring after the booster dose was the same as that described for Study 1 participants who received the primary series.

Among the 171 booster dose recipients, the median age was 55 years (range 18-87), 39.2% were male and 60.8% were female, 95.9% were White, 5.8% were Hispanic or Latino, 2.9% were Black or African American, 0.6% were Asian, and 0.6% were American Indian or Alaska Native. Following the booster dose, the median follow-up time was 5.7 months (range of 3.1 to 6.4 months).

Solicited Adverse Reactions

Tables 3 and 4 present the frequency and severity of reported solicited local and systemic adverse reactions among Study 2 Spikevax booster dose recipients 18 to <65 years of age and ≥65 years of age, respectively, within 7 days of a booster vaccination.

Table 3: Number and Percentage of Study 2 Participants 18-64 Years of Age With Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Starting Within 7 Days* After the Booster Dose or After the Second Dose of Primary Series (Solicited Safety Set)

	Study 2 Second Dose of Primary Series (N=155) n (%)	Study 2 Booster Dose (N=129) n (%)
Local Adverse Reactions		
Pain	137 (88.4)	111 (86.0)
Pain, Grade 3 ^a	1 (0.6)	4 (3.1)
Axillary swelling/tenderness	18 (11.6)	32 (24.8)
Axillary swelling/tenderness, Grade 3 ^a	0 (0)	1 (0.8)
Swelling (hardness) ≥25 mm	16 (10.3)	8 (6.2)
Erythema (redness) ≥25 mm	12 (7.7)	7 (5.4)
Erythema (redness), Grade 3 ^b	2 (1.3)	1 (0.8)
Systemic Adverse Reactions		
Fatigue	105 (67.7)	80 (62.0)
Fatigue, Grade 3 ^c	16 (10.3)	4 (3.1)
Headache	87 (56.1)	76 (58.9)
Headache, Grade 3 ^d	8 (5.2)	1 (0.8)
Myalgia	89 (57.4)	64 (49.6)
Myalgia, Grade 3 ^c	15 (9.7)	4 (3.1)
Arthralgia	66 (42.6)	54 (41.9)
Arthralgia, Grade 3 ^c	8 (5.2)	4 (3.1)
Chills	71 (45.8)	52 (40.3)
Chills, Grade 3 ^e	1 (0.6)	0 (0)
Nausea/vomiting	36 (23.2)	16 (12.4)
Fever	24 (15.5)	9 (7.0)
Fever, Grade 3 ^f	3 (1.9)	2 (1.6)
Rash	5 (3.2)	3 (2.3)
Use of antipyretic or pain medication	86 (55.5)	64 (49.6)

* 7 days included day of vaccination and the subsequent 6 days. Events and use of antipyretic or pain medication were collected in the electronic diary (e-diary).

^a Grade 3 pain and axillary swelling/tenderness: Defined as any use of prescription pain reliever; prevents daily activity.

^b Grade 3 erythema: Defined as >100 mm / >10 cm.

^c Grade 3 fatigue, myalgia, arthralgia: Defined as significant; prevents daily activity.

^d Grade 3 headache: Defined as significant; any use of prescription pain reliever or prevents daily activity.

^e Grade 3 chills: Defined as prevents daily activity and requires medical intervention.

^f Grade 3 fever: Defined as ≥39.0° – ≤40.0°C / ≥102.1° – ≤104.0°F.

Table 4: Number and Percentage of Study 2 Participants ≥ 65 Years of Age With Solicited Local and Systemic Adverse Reactions Starting Within 7 Days* After the Booster Dose or After the Second Dose of Primary Series (Solicited Safety Set)

	Study 2 Second Dose of Primary Series (N=43) n (%)	Study 2 Booster Dose (N=38) n (%)
Local Adverse Reactions		
Pain	32 (74.4)	29 (76.3)
Pain, Grade 3 ^a	0 (0.0)	2 (5.3)
Axillary swelling/tenderness	2 (4.7)	2 (5.3)
Swelling (hardness) ≥ 25 mm	5 (11.6)	1 (2.6)
Swelling (hardness), Grade 3 ^b	1 (2.3)	1 (2.6)
Erythema (redness) ≥ 25 mm	3 (7.0)	1 (2.6)
Erythema (redness), Grade 3 ^b	3 (7.0)	0 (0.0)
Systemic Adverse Reactions		
Fatigue	23 (53.5)	18 (47.4)
Fatigue, Grade 3 ^c	2 (4.7)	3 (7.9)
Myalgia	15 (34.9)	18 (47.4)
Myalgia, Grade 3 ^c	0 (0)	1 (2.6)
Headache	17 (39.5)	16 (42.1)
Headache, Grade 3 ^d	1 (2.3)	1 (2.6)
Arthralgia	11 (25.6)	15 (39.5)
Arthralgia, Grade 3 ^c	0 (0)	1 (2.6)
Chills	7 (16.3)	7 (18.4)
Nausea/vomiting	5 (11.6)	3 (7.9)
Fever	2 (4.7)	2 (5.4)
Fever, Grade 3 ^e	1 (2.3)	0 (0)
Rash	1 (2.3)	0 (0.0)
Use of antipyretic or pain medication	11 (25.6)	11 (28.9)

* 7 days included day of vaccination and the subsequent 6 days. Events and use of antipyretic or pain medication were collected in the electronic diary (e-diary).

^a Grade 3 pain: Defined as any use of prescription pain reliever; prevents daily activity.

^b Grade 3 swelling and erythema: Defined as >100 mm / >10 cm.

^c Grade 3 fatigue, myalgia, arthralgia: Defined as significant; prevents daily activity.

^d Grade 3 headache: Defined as significant; any use of prescription pain reliever or prevents daily activity.

^e Grade 3 fever: Defined as $\geq 39.0^{\circ} - \leq 40.0^{\circ}\text{C}$ / $\geq 102.1^{\circ} - \leq 104.0^{\circ}\text{F}$.

In participants who received a booster dose, the median duration of solicited local and systemic adverse reactions was 2 to 3 days.

Unsolicited Adverse Events

Overall, the 171 participants who received a booster dose had a median follow-up time of 5.7 months after the booster dose to the cut-off date (August 16, 2021). Through the cut-off date, there were no unsolicited adverse events not already captured as solicited local and systemic reactions that were considered causally related to the Spikevax.

Serious Adverse Events

Of the 171 participants who received a booster dose of Spikevax, there were no serious adverse events reported from the booster dose through 28 days after the booster dose. Through the cut-off date of August 16, 2021, there were no serious adverse events following the booster dose considered causally related to the Spikevax.

Booster Dose Following Primary Vaccination with Another Authorized or Approved COVID-19 Vaccine

The safety of a Spikevax (0.25 mL) booster dose in individuals who completed primary vaccination with another authorized or approved COVID-19 Vaccine (heterologous booster dose) is inferred from the safety of a Spikevax (0.25 mL) booster dose administered following completion of a Spikevax primary series (homologous booster dose) and from data from an independent Phase 1/2 open-label clinical trial (NCT04889209) conducted in the United States that evaluated a heterologous booster dose (0.5 mL) of the Spikevax.

In this study, adults who had completed primary vaccination with a Spikevax 2-doseseries (N=151), a Janssen COVID-19 Vaccine single dose (N=156), or a Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine 2-dose series (N=151) at least 12 weeks prior to enrollment and who reported no history of SARS-CoV-2 infection were randomized 1:1:1 to receive a booster dose of one of three vaccines: Spikevax (0.5 mL), Janssen COVID-19 Vaccine, or Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Adverse events were assessed through 28 days after the booster dose. An overall review of adverse reactions reported following the Spikevax heterologous booster dose (0.5 mL) did not identify any new safety concerns, as compared with adverse reactions reported following Spikevax primary series doses or homologous booster dose (0.25 mL).

Post-Authorization Experience

The following adverse reactions have been identified during post-authorization use of the Spikevax. Because these reactions are reported voluntarily, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure.

Cardiac Disorders: myocarditis, pericarditis

Immune System Disorders: anaphylaxis

Nervous System Disorders: syncope

Pharmacological Properties

Mechanism of Action

The nucleoside-modified mRNA in the Spikevax is formulated in lipid particles, which enable delivery of the nucleoside-modified mRNA into host cells to allow expression of the SARS-CoV-2 S antigen. The vaccine elicits an immune response to the S antigen, which protects against COVID-19.

Clinical Trial Results and Supporting Data for EUA

Efficacy of Two-Dose Primary Series

A Phase 3 randomized, placebo-controlled, observer-blind clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of the Spikevax in participants 18 years of age and older is ongoing in the United States (NCT04470427). Randomization was stratified by age and health risk: 18 to <65 years of age without comorbidities (not at risk for progression to severe COVID-19), 18 to <65 years of age with comorbidities (at risk for progression to severe COVID-19), and 65 years of age and older with

of SARS-CoV-2 infection were excluded from the study. Participants with no known history of SARS-CoV-2 infection but with positive laboratory results indicative of infection at study entry were included. The study allowed for the inclusion of participants with stable pre-existing medical conditions, defined as disease not requiring significant change in therapy or hospitalization for worsening disease during the 3 months before enrollment, as well as participants with stable human immunodeficiency virus (HIV) infection. A total of 30,420 participants were randomized equally to receive 2 doses of the Spikevax or saline placebo 1 month apart.

Participants will be followed for efficacy and safety until 24 months after the second dose.

The primary efficacy analysis population (referred to as the Per-Protocol Set) included 28,207 participants who received two doses (at 0 and 1 month) of either Spikevax (n=14,134) or placebo (n=14,073), and had a negative baseline SARS-CoV-2 status. In the Per-Protocol Set, 47.4% were female, 19.7% were Hispanic or Latino; 79.5% were White, 9.7% were African American, 4.6% were Asian, and 2.1% other races. The median age of participants was 53 years (range 18-95) and 25.3% of participants were 65 years of age and older. Of the study participants in the Per-Protocol Set, 18.5% were at increased risk of severe COVID-19 due to at least one pre-existing medical condition (chronic lung disease, significant cardiac disease, severe obesity, diabetes, liver disease, or HIV infection) regardless of age. Between participants who received Spikevax and those who received placebo, there were no notable differences in demographics or pre-existing medical conditions.

Efficacy Against COVID-19

COVID-19 was defined based on the following criteria: The participant must have experienced at least two of the following systemic symptoms: fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), chills, myalgia, headache, sore throat, new olfactory and taste disorder(s); or the participant must have experienced at least one of the following respiratory signs/symptoms: cough, shortness of breath or difficulty breathing, or clinical or radiographical evidence of pneumonia; and the participant must have at least one NP swab, nasal swab, or saliva sample (or respiratory sample, if hospitalized) positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. COVID-19 cases were adjudicated by a Clinical Adjudication Committee.

The median length of follow up for efficacy for participants in the study was 9 weeks post Dose 2. There were 11 COVID-19 cases in the Spikevax group and 185 cases in the placebo group, with a vaccine efficacy of 94.1% (95% confidence interval of 89.3% to 96.8%).

Table 5: Primary Efficacy Analysis: COVID-19* in Participants 18 Years of Age and Older Starting 14 Days After Dose 2 per Adjudication Committee Assessments – Per-Protocol Set

Spikevax			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI) [†]
Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	
14,134	11	3.328	14,073	185	56.510	94.1 (89.3, 96.8)

* COVID-19: symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and at least two systemic symptoms or one respiratory symptom. Cases starting 14 days after Dose 2.

[†] VE and 95% CI from the stratified Cox proportional hazard model. The subgroup analyses of vaccine efficacy are presented in Table 6.

Adjudication Committee Assessments – Per- Protocol Set

Age Subgroup (Years)	Spikevax			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI)*
	Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	Participants (N)	COVID-19 Cases (n)	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	
18 to <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)

* COVID-19: symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and at least two systemic symptoms or one respiratory symptom. Cases starting 14 days after Dose 2.

† VE and 95% CI from the stratified Cox proportional hazard model.

Severe COVID-19 was defined based on confirmed COVID-19 as per the primary efficacy endpoint case definition, plus any of the following: Clinical signs indicative of severe systemic illness, respiratory rate ≥ 30 per minute, heart rate ≥ 125 beats per minute, SpO₂ $\leq 93\%$ on room air at sea level or PaO₂/FIO₂ < 300 mm Hg; or respiratory failure or ARDS (defined as needing high-flow oxygen, non-invasive or mechanical ventilation, or ECMO), evidence of shock (systolic blood pressure < 90 mmHg, diastolic BP < 60 mmHg or requiring vasopressors); or significant acute renal, hepatic, or neurologic dysfunction; or admission to an intensive care unit or death.

Among all participants in the Per-Protocol Set analysis, which included COVID-19 cases confirmed by an adjudication committee, no cases of severe COVID-19 were reported in the Spikevax group compared with 30 cases reported in the placebo group (incidence rate 9.138 per 1,000 person-years). One PCR-positive case of severe COVID-19 in a vaccine recipient was awaiting adjudication at the time of the analysis.

Immunogenicity of a Booster Dose Following a Spikevax Primary Series Immunogenicity data to predict vaccine efficacy of a booster dose of the Spikevax was based on assessment of neutralizing antibody titers (ID₅₀) against a pseudovirus expressing the SARS-CoV-2 Spike protein from a USA_WA1/2020 isolate carrying the D614G mutation. Immunogenicity analyses compared the ID₅₀ following the booster dose to the ID₅₀ following the primary series.

In an open-label phase of Study 2, participants 18 years of age and older received a single booster dose (0.25 mL) at least 6 months after completion of the primary series (two doses of 0.5 mL 1 month apart). The primary immunogenicity analysis population included 149 booster dose participants in Study 2 (including one individual who had only received a single dose of the primary series) and a random subset of 1,055 participants from Study 1 who received two doses (0.5 mL 1 month apart) of Spikevax. Study 1 and 2 participants included in the analysis population had no serologic or virologic evidence of SARS-CoV-2 infection prior to the first primary series dose and prior to the booster dose, respectively. Among participants assessed for immunogenicity, 60.4% were female, 6.7% were Hispanic or Latino; 95.3% were White, 3.4% were Black or African American, 0.7% were Asian, and 0.7% were American Indian or Alaskan Native; 9.4% were obese (body mass index ≥ 30 kg/m²).

did not have pre-existing medical conditions that would place them at risk of severe COVID-19. Study 1 participants included in the primary immunogenicity analysis population were a stratified random sample which reflected the overall primary efficacy analysis population with regards to demographics and pre-existing medical conditions with a higher percentage of those ≥ 65 years of age (33.6%), with risk factors for severe COVID-19 (39.4%), and communities of color (53.5%).

Immunogenicity analyses included an assessment of ID50 geometric mean titer (GMT) ratio and difference in seroresponse rates. The analysis of the GMT ratio of ID50 following the booster dose compared to the primary series met the immunobridging criteria for a booster response. Seroresponse for a participant was defined as achieving a ≥ 4 -fold rise in ID50 from baseline (before the booster dose in Study 2 and before the first dose of the primary series in Study 1). The lower limit of the 2-sided 95% CI for the difference in seroresponse rates between Study 1 and Study 2 was -16.7%, which did not meet the immunobridging criterion for a booster response (lower limit of 2-sided 95% CI for the percentage difference of $\geq -10\%$). These analyses are summarized in Tables 7 and 8.

Table 7: Neutralizing Antibody Geometric Mean Titers (ID50) Against a Pseudovirus Expressing the SARS-CoV-2 Spike Protein (USA_WA1/2020 isolate carrying the D614G mutation) at 28 Days After a Booster Dose in Study 2 vs 28 Days After Completion of the Primary Series in Study 1, Participants ≥ 18 Years of Age, Per-Protocol Immunogenicity Set*

Study 2 Booster Dose N ^a =149 GMT ^b (95% CI)	Study 1 Primary Series N ^a =1053 GMT ^b (95% CI)	GMT Ratio (Study 2/Study 1)	Met Success Criteria ^c
1802 (1548, 2099)	1027 (968, 1089)	1.8 (1.5, 2.1)	Lower limit of 95% CI ≥ 0.67 Criterion: Yes Point Estimate ≥ 1.0 Criterion: Yes

* Per-Protocol Immunogenicity Set included all subjects who had both baseline (or Study 2 Day 1 for Study 2) and post-vaccination immunogenicity samples, did not have SARS-CoV-2 infection at baseline (or Study 2 Day 1 for Study 2), did not have a major protocol deviation that impacted immune response, and had post-injection immunogenicity assessment at timepoint of primary interest (Day 29 for Study 2 and Day 57 for Study 1).

^aNumber of subjects with non-missing data at the corresponding timepoint.

^bGiven the lack of randomization in Study 2, the statistical analysis plan pre-specified an analysis of covariance model for estimating the geometric mean titer that adjusts for differences in age groups (<65 years, ≥ 65 years).

^cImmunobridging is declared if the lower limit of the 2-sided 95% CI for the GMR is >0.67 and the point estimate of the GLSM ratio is ≥ 1.0 .

Note: Antibody values < the lower limit of quantitation (LLOQ) are replaced by $0.5 \times \text{LLOQ}$. Values > the upper limit of quantitation (ULOQ) are replaced by the ULOQ if actual values are not available.

GLSM = Geometric least squares mean

GMR = Geometric mean ratio

Table 8: Seroresponse Rates Against a Pseudovirus Expressing the SARS-CoV-2 Spike Protein (USA_WA1/2020 isolate carrying the D614G mutation) at 28 Days Post-Booster Dose in Study 2 and 28 Days After Completion of the Primary Series in Study 1, Participants ≥ 18 Years of Age, Per- Protocol Immunogenicity Set*

Study 2 Booster Seroresponse ^a N ^b =149 n (%) (95% CI) ^c	Study 1 Primary Series Seroresponse ^a N ^b =1050 n (%) (95% CI) ^c	Difference in Seroresponse Rate (Study 2-Study 1) % (95% CI) ^d	Met Success Criterion ^e
131 (87.9) (81.6, 92.7)	1033 (98.4) (97.4, 99.1)	-10.5 (-16.7, -6.1)	Lower limit of 95% CI $\geq -10\%$ Criterion: No

* Per-Protocol Immunogenicity Set included all subjects who had both baseline (or Study 2 Day 1 for Study 2) and post-vaccination immunogenicity samples, did not have SARS-CoV-2 infection at baseline (or Study 2 Day 1 for Study 2), did not have a major protocol deviation that impacted immune response, and had post-injection immunogenicity assessment at timepoint of primary interest (Day 29 for Study 2 and Day 57 for Study 1).

^aSeroresponse is defined as ≥ 4 -fold rise of pseudovirus neutralizing antibody titers (ID50) from baseline (pre-booster dose in Study 2 and pre-Dose 1 in Study 1), where baseline titers $< \text{LLOQ}$ are set to LLOQ for the analysis.

^bNumber of subjects with non-missing data at both baseline and the post-baseline timepoint of interest.

^c95% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.

^d95% CI is calculated using the Miettinen-Nurminen (score) confidence limits.

^eImmunobridging is declared if the lower limit of the 2-sided 95% CI for the percentage difference is $> -10\%$.

Study 2 participants who met the ≥ 4 -fold increase in titer post-booster dose (87.9%) had a lower baseline GMT of 109 (range of individual titers 9, 4393), whereas Study 2 participants who did not meet the ≥ 4 -fold increase in titers post-booster had a higher baseline GMT of 492 (range of individual titers 162, 2239). An additional descriptive analysis evaluated seroresponse rates using baseline neutralizing antibody titers prior to Dose 1 of the primary series. As shown in Table 9 below, the booster dose seroresponse rate, with seroresponse defined as at least a 4-fold rise relative to the pre-Dose 1 titer, was 100%. The difference in seroresponse rates in this post-hoc analysis was 1.6% (95% CI -0.9, 2.6).

Table 9: Analysis of Seroresponse Rates Against a Pseudovirus Expressing the SARS-CoV-2 Spike Protein (USA_WA1/2020 isolate carrying the D614G mutation) at 28 Days Post-Booster Dose in Study 2 and 28 Days After Completion of the Primary Series in Study 1, Participants ≥ 18 Years of Age, Per-Protocol Immunogenicity Set*

Study 2 Booster Seroresponse ^a N ^b =148 n (%) (95% CI) ^d	Study 1 Primary Series Seroresponse ^a N ^b =1050 n (%) (95% CI) ^d	Difference in Seroresponse Rate (After Booster-After Primary Series) % (95% CI) ^e
148 (100) (97.5, 100)	1033 (98.4) (97.4, 99.1)	1.6 (-0.9, 2.6)

* Per-Protocol Immunogenicity Set included all subjects who had non-missing data at baseline (before Dose 1) and 28 days post-booster in Study 2 or 28 days post-Dose 2 in the primary series in Study 1, respectively, did not have SARS-CoV-2 infection at pre-booster in Study 2 or baseline in Study 1, did

not have a major protocol deviation that impacted immune response, and had post-injection immunogenicity assessment at timepoint of primary interest.

^aSeroresponse is defined as ≥ 4 -fold rise of pseudovirus neutralizing antibody titers (ID₅₀) from pre-Dose 1, where baseline titers < LLOQ are set to LLOQ for the analysis.

^bNumber of subjects with non-missing data at baseline (before Dose 1) and 28 days post-booster in Study 2.

^cNumber of subjects with non-missing data at baseline (before Dose 1) and 28 days post-Dose 2 in the primary series in Study 1.

^d95% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.

^e95% CI is calculated using the Miettinen-Nurminen (score) confidence limits.

Immunogenicity of a Booster Dose Following Primary Vaccination with Another Authorized or Approved COVID-19 Vaccine

Following Primary Vaccination with Janssen or Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine

Immunogenicity data to predict vaccine efficacy of a Spikevax (0.25 mL) booster dose in individuals who completed primary vaccination with another authorized or approved COVID-19 Vaccine (heterologous booster dose) is inferred from immunogenicity data of a Spikevax (0.25 mL) booster dose administered following completion of a Spikevax primary series and from immunogenicity data from an independent Phase 1/2 open-label clinical trial (NCT04889209) conducted in the United States that evaluated a heterologous booster dose (0.5 mL) of the Spikevax. In this study, adults who had completed primary vaccination with a Spikevax 2-dose series (N=151), a Janssen COVID-19 Vaccine single dose (N=156), or a Pfizer-BioNTech COVID-19.

Vaccine 2-dose series (N=151) at least 12 weeks prior to enrollment and who reported no history of SARS-CoV-2 infection were randomized 1:1:1 to receive a booster dose of one of three vaccines: Spikevax, Janssen COVID-19 Vaccine, or Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Neutralizing antibody titers, as measured by a pseudovirus neutralization assay using a lentivirus expressing the SARS-CoV-2 Spike protein with D614G mutation, were assessed on Day 1 prior to administration of the booster dose and on Day 28 after the booster dose. A booster response to the Spikevax (0.5 mL) was demonstrated regardless of primary vaccination.

Following Primary Vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine

A blinded, multicentre, randomized, controlled, phase 2 trial was conducted in the United Kingdom (COV-BOOST; ISRCTN registry no. 73765130) to evaluate safety and immunogenicity of different vaccines as booster following primary vaccination with AstraZeneca or Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. A subset of 462 subjects primed who received AstraZeneca COVID-19 vaccine as primary vaccination were given a booster dose of Curevac (N=119), Spikevax (N=112), Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine half-dose (N=117), or quadrivalent meningococcal conjugate vaccine as control (N=114).

Among participants in this subset, all COVID-19 vaccines given as the third dose induced significantly higher anti-spike IgG at 28 days post boost, compared to control. The GMRs between study vaccines and controls ranged from 5.05 (95% CI 3.90-6.54) in the Curevac group to 32.3 (24.8-42.0) in the Spikevax group. GMRs for pseudotype virus neutralising antibodies against wild-type were consistent with those of anti-spike IgG. Spikevax and Pfizer-BioNTech vaccines group, given as the third dose, significantly induced cellular responses by T-cell ELISpot. The GMRs compared with control group ranged from 1.51 (95% CI 1.01-2.27) in the Curevac group to 3.6 (2.4-5.5) in the Spikevax group.

Storage and Handling

Store frozen between -25°C to -15°C.

Store in the original carton to protect from light. Do not store on dry ice or below -50°C.

Vials may be stored refrigerated between 2° to 8°C (36° to 46°F) for up to 30 days prior to first use.

Vials may be stored between 8° to 25°C (46° to 77°F) for a total of 24 hours.

After the first dose has been withdrawn, the vial should be held between 2° to 25°C (36° to 77°F). Vials should be discarded 12 hours after the first puncture.

Thawed vials can be handled in room light conditions. Do not refreeze once thawed.

Transportation of Thawed Vials at 2° to 8°C (35° to 46°F)

If transport at -50° to -15°C (-58° to 5°F) is not feasible, available data support transportation of one or more thawed vials for up to 12 hours at 2° to 8°C (35° to 46°F) when shipped using shipping containers which have been qualified to maintain 2° to 8°C (35° to 46°F) and under routine road and air transport conditions with shaking and vibration minimized. Once thawed and transported at 2° to 8°C (35° to 46°F), vials should not be refrozen and should be stored at 2° to 8°C (35° to 46°F) until use.

INSTRUCTIONS FOR HEALTH CARE PROVIDERS

As the health care provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “Informasi untuk Peserta Vaksinasi (Fact Sheet for Vaccines and Parents/Caregivers)” (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to the patient receiving Spikevax, including:

1. That the Badan POM has authorized emergency use of Spikevax.
2. The potential consequences of refusing Spikevax.
3. The significant known and potential risks and benefits of Spikevax, as supplied under this EUA.
4. The alternative products that are available and their benefits and risks, including clinical trials.

MANDATORY REQUIREMENTS FOR SPIKEVAX ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION:

A. In order to mitigate the risks of using this product under EUA and to optimize the potential benefit of Spikevax, the following items are required. Use of Spikevax under this EUA is limited to the following (all requirements must be met):

1. Spikevax is indicated for active immunization to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 18 years of age and older
2. As the health care provider, communicate to your vaccines or parent/caregiver information consistent with the “Informasi untuk Peserta Vaksinasi” prior to the patient receiving Spikevax. Health care providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient’s medical record that the patient/caregiver has been:
 - a) Given the “Informasi untuk Peserta Vaksinasi”,
 - b) Informed of alternatives to receiving Spikevax, and
 - c) Informed that Spikevax is an unapproved drug that is authorized for use under Emergency Use Authorization.
3. Subjects with known hypersensitivity to any ingredient of Spikevax must not receive Spikevax.
4. The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for

mandatory responses to requests from Badan POM for information about adverse events and medication errors following receipt of Spikevax.

5. The prescribing health care provider and/or the provider's designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and adverse events (death, serious adverse events*) considered to be potentially related to Spikevax occurring after vaccination within 7 calendar days from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words "Spikevax di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)" in the description section of the report.

- Submit adverse event reports to:
Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional
Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

- Submitted reports should include in the field name, "Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error" the statement **"Spikevax di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)"**

*Serious Adverse Events are defined as:

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

- B. The on-going phase 3 trial in Indonesia and or other clinical trial in other countries must be completed as required by the approved clinical trial protocol and clinical trial result must be reported to Badan POM accordingly.

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

There are EUAs for other COVID-19 vaccines. The health care provider should visit <https://clinicaltrials.gov/> to determine whether the patient may be eligible for enrollment in a clinical trial.

AUTHORITY FOR ISSUANCE OF THE EUA

Indonesian Government has declared an emergency situation as a result of pandemic outbreak of COVID-19 that justifies the emergency need of using Spikevax as an option in this situation. In response to that situation, the Badan POM has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the use of Spikevax is indicated for active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older.

As a health care provider, you must comply with the mandatory requirements of the EUA listed above.

respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 18 years of age and older, as specified in this Fact Sheet. You may be contacted and asked to provide information to help with the assessment of the use of the product during this emergency. Serious adverse events related to the use of Spikevax is must be reported to Badan POM through Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Please include in the field name, “Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error” the following statement: Spikevax is di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA).

This EUA for Spikevax is will end when the Badan POM determines that the circumstances justifying the EUA no longer exist or when there is a change in the approval status of the product such that an EUA is no longer needed.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Packaging:

Carton of 10 multiple-dose vials, each vial containing a maximum of 11 doses: range 10-11 doses

Manufactured by:

CATALENT INDIANA LLC
Bloomington - United States of America

ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES
Madrid - Spain

Imported and distributed by

PT. Bio Farma, Bandung Indonesia

LEMBAR FAKTA BAGI PENYEDIA LAYANAN KESEHATAN *EMERGENCY USE* AUTHORIZATION (EUA) / PERSETUJUAN PENGGUNAAN DARURAT SPIKEVAX

Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia (BPOM) telah menerbitkan *Emergency Use Authorization (EUA)/Persetujuan Penggunaan Darurat* untuk mengizinkan penggunaan Spikevax. Spikevax adalah vaksin yang dapat mencegah terinfeksi COVID-19. Bacalah Lembar Fakta ini untuk mendapatkan informasi tentang Spikevax sebelum melakukan vaksinasi.

Otorisasi Penggunaan Darurat Spikevax diindikasikan sebagai imunisasi aktif untuk mencegah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 pada individu berusia 18 tahun keatas.

Spikevax dikontraindikasikan pada orang yang hipersensitif terhadap zat aktif atau dari eksipien yang tercantum di bagian **Komposisi**.

PEMBERIAN:

Setiap dosis vaksin 0,5 mL diambil dengan syringe untuk penyuntikan secara intramuskuler. Jangan mengocok vial.

Imunisasi primer:

Periode vaksinasi Spikevax terdiri dari dua dosis terpisah masing-masing 0,5 mL. Dosis kedua harus diberikan 1 bulan setelah dosis pertama. (lihat bagian Sifat Farmakodinamik).

Dianjurkan agar penerima dosis pertama Spikevax menyelesaikan vaksinasinya dengan Spikevax (lihat bagian Peringatan khusus dan tindakan pencegahan untuk penggunaan). Keamanan dan efikasi Spikevax pada anak dan remaja (berusia <18 tahun) belum dapat dipastikan. Belum ada data untuk kelompok usia ini.

Pemberian dosis ulangan/booster dose homolog

Dosis ulangan/booster dose Spikevax adalah 0,25 mL.

Sebagai dosis ulangan/booster dose homolog, dosis ulangan/booster tunggal Spikevax (0,25 mL) dapat diberikan pada 6 bulan setelah menyelesaikan imunisasi primer Spikevax pada individu usia 18 tahun atau lebih.

Pemberian dosis ulangan/booster dose heterolog

Sepuluh dosis Spikevax (0,25 mL) dapat diberikan pada individu usia 18 tahun atau lebih sebagai dosis ulangan/booster dose heterolog pada 6 bulan setelah menyelesaikan imunisasi primer menggunakan vaksin AstraZeneca, Pfizer atau Janssen vaccine.

Spikevax tersedia dalam bentuk larutan untuk injeksi dalam kemasan vial 5 mL. Produk ini tidak mengandung bahan pengawet.

Lihat Informasi lengkap pemberian resep EUA untuk dosis, cara pemberian, dan instruksi penyiapannya.

Penyedia layanan kesehatan wajib melaporkan semua kesalahan pengobatan dan **SEMUA KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN/ KEJADIAN IKUTAN PASCA IMUNISASI (KIPI)** terkait Spikevax.

Lembar Fakta ini mungkin telah diperbarui. Untuk Lembar Fakta terbaru, kunjungi www.pom.go.id

Untuk informasi tentang uji klinis yang menguji penggunaan Spikevax, silahkan kunjungi www.clinicaltrials.gov

PETUNJUK PEMBERIAN

Bagian ini memberikan informasi penting tentang penggunaan Spikevax sebagai imunisasi aktif untuk mencegah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 pada individu berusia 18 tahun keatas.

Silakan lihat lembar fakta berikut ini untuk informasi tentang penggunaan Spikevax dibawah EUA.

Komposisi

Spikevax diberikan dalam bentuk suspensi putih hingga putih pucat untuk injeksi intramuskular. Setiap 0,5 mL dosis Spikevax mengandung 100 mcg nucleoside-modified messenger RNA (mRNA) yang mengkode pre-fusion stabilized Spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2 virus.

Setiap dosis Spikevax mengandung bahan-bahan berikut: kandungan lipid total 1,93 mg (SM-102, polyethylene glycol [PEG] 2000 di myristoyl glycerol [DMG], kolesterol, dan 1,2-distearoyl-sn-glycero -3-fosfokolin [DSPC]), 0,31 mg tromethamine, 1,18 mg trometaminhidroklorida, 0,043 mg asam asetat, 0,20 mg natrium asetat trihidrat, dan 43,5 mg sukrosa.

Spikevax tidak mengandung pengawet. Sumbat botol tidak dibuat dengan lateks karet alam.

Indikasi

Spikevax diindikasikan sebagai imunisasi aktif untuk mencegah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut parah coronavirus2 (SARS-CoV-2) pada individu berusia 18 tahun keatas.

Kontraindikasi

Jangan berikan Spikevax kepada individu yang diketahui memiliki riwayat reaksi alergi parah (misalnya, anafilaksis) terhadap komponen apa pun dari Spikevax (lihat Lembar Fakta Lengkap EUA untuk Profesi Kesehatan)

Dosis dan Pemberian

Dosis dan Jadwal Imunisasi Primer

Spikevax diberikan secara intramuskular sebagai rangkaian dua dosis (masing-masing 0,5 mL) dengan jarak 1 bulan.

Pemberian dosis ulangan/booster dose homolog

Dosis ulangan/booster dose Spikevax adalah 0,25 mL.

Sebagai dosis ulangan/booster dose homolog, dosis ulangan/booster tunggal Spikevax (0,25 mL) dapat diberikan pada 6 bulan setelah menyelesaikan imunisasi primer Spikevax pada individu usia 18 tahun atau lebih.

Pemberian dosis ulangan/booster dose heterolog

Separuh dosis Spikevax (0,25 mL) dapat diberikan pada individu usia 18 tahun atau lebih sebagai dosis ulangan/booster dose heterolog pada 6 bulan setelah menyelesaikan imunisasi primer menggunakan vaksin AstraZeneca, Pfizer atau Janssen vaccine.

Persiapan Dosis

- Vial multidosis Spikevax mengandung suspensi beku yang tidak mengandung bahan pengawet dan harus dicairkan sebelum diberikan.
- Keluarkan sejumlah vial yang diperlukan dari penyimpanan dan cairkan setiap vial sebelum digunakan dengan mengikuti petunjuk di bawah ini.

Vial	Pencairan dalam kulkas	Pencairan dalam suhu ruangan
Maksimum 11 dosis vial (cakupan: 10 – 11 dosis)	Mencairkan dalam kondisi didinginkan antara 2° sampai 8°C selama 2 jam dan 30 menit. Biarkan setiap vial berdiri pada suhu kamar selama 15 menit sebelum diberikan.	Alternatif, cairkan pada suhu kamar antara 15° hingga 25°C selama 1 jam.
Maksimum 15 dosis vial (cakupan: 13 – 15 dosis)	Dicairkan dalam kondisi pendingin antara 2° hingga 8°C selama 3 jam. Biarkan setiap vial berdiri pada suhu kamar selama 15 menit sebelum diberikan.	Alternatif, cairkan pada suhu kamar antara 15° hingga 25°C selama 1 jam dan 30menit.

- Setelah dicairkan, jangan dibekukan.
- Putar vial dengan lembut setelah dicairkan dan diantara setiap pengambilan. Jangan dikocok. Jangan encerkan vaksin.
- Spikevax adalah suspensi putih ke putih pucat. Produk mungkin mengandung partikulat terkait produk berwarna putih atau tembus cahaya. Periksa secara visual vial Spikevax untuk partikel lain dan/atau perubahan warna sebelum pemberian. Jika salah satu dari kondisi ini ada, vaksin tidak boleh diberikan.
- Spikevax diberikan dalam dua sediaan vial multidosis:
 - o Vial multidosis mengandung maksimum 11 dosis : cakupan 10-11 dosis (0,5 mL/dosis)
 - o Vial multidosis mengandung maksimum 15 dosis : cakupan 13-15 dosis (0,5 mL/dosis)
- Tergantung pada spuit dan jarum yang digunakan untuk setiap dosis, mungkin tidak ada volume yang cukup untuk mengekstrak lebih dari 10 dosis dari maksimum 11 dosis vial atau lebih dari 13 dosis dari maksimum 15 dosis vial. Terlepas dari jenis jarum suntik dan jarum:
 - o Setiap dosis harus mengandung 0,5 mL vaksin.
 - o Jika jumlah vaksin yang tersisa dalam vial tidak dapat memberikan dosis penuh 0,5mL, buang vial dan isinya. Jangan mengumpulkan vaksin berlebih dari beberapa vial.
 - o Menusuk stopper di tempat yang berbeda setiap kali.
- Setelah dosis pertama diambil, vial harus disimpan antara 2° sampai 25°C (36° sampai 77°F). Catat tanggal dan waktu penggunaan pertama pada label vial Spikevax. Buang vial setelah 12 jam. Jangan dibekukan kembali.

Pemberian

Periksa secara visual setiap dosis Spikevax dalam jarum suntik dosis sebelum pemberian. Suspensi putih ke putih pucat mungkin mengandung partikulat terkait produk berwarna putih atau tembus cahaya. Selama inspeksi visual:

- Verifikasi volume dosis akhir 0,5 mL.
- Pastikan tidak ada partikulat lain dan tidak ada perubahan warna yang diamati.
- Jangan berikan jika vaksin berubah warna atau mengandung partikel lain.

Berikan Spikevax secara intramuskular.

PERINGATAN KHUSUS DAN PERHATIAN UNTUK PENGGUNAAN

Penatalaksanaan Reaksi Alergi Akut

Perawatan medis yang tepat untuk mengelola reaksi alergi segera harus tersedia jika terjadi reaksi anafilaksis akut setelah pemberian Spikevax.

Penerima Spikevax harus dipantau terhadap terjadinya efek samping segera.

Miokarditis dan Perikarditis

Data pascapemasaran menunjukkan peningkatan risiko miokarditis dan perikarditis, terutama dalam 7 hari setelah dosis kedua. Risiko yang diamati lebih tinggi pada pria di bawah 40 tahun daripada di antara wanita dan pria yang lebih tua. Risiko yang diamati paling tinggi pada pria berusia 18 hingga 24 tahun. Meskipun beberapa kasus memerlukan dukungan perawatan intensif, data yang tersedia dari tindak lanjut jangka pendek menunjukkan bahwa sebagian besar individu telah memiliki resolusi gejala dengan manajemen konservatif. Informasi mengenai potensi *sequelae* jangka panjang belum tersedia.

Beberapa, tetapi tidak semua, analisis observasional dari data pascapemasaran menunjukkan bahwa mungkin ada peningkatan risiko miokarditis dan perikarditis pada pria di bawah 40 tahun setelah dosis kedua Spikevax relatif terhadap vaksin mRNA COVID-19 lainnya yang telah disetujui. Meskipun data pascapemasaran setelah dosis booster vaksin mRNA terbatas, bukti yang ada menunjukkan risiko miokarditis yang lebih rendah setelah dosis booster relatif terhadap risiko setelah dosis primer kedua.

CDC telah menerbitkan pertimbangan terkait dengan miokarditis dan perikarditis setelah vaksinasi, termasuk untuk vaksinasi individu dengan riwayat miokarditis atau perikarditis. (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>)

Penurunan Kesadaran

Penurunan kesadaran terkait dengan penyuntikkan vaksin bisa saja terjadi. Prosedur harus diterapkan untuk menghindari cedera akibat pingsan.

Imunokompetensi yang berubah

Orang dengan kelainan imun, termasuk individu yang menerima terapi immunosupresif, mungkin memiliki respons yang berkurang terhadap Spikevax.

Keterbatasan Efektivitas Vaksin

Spikevax mungkin tidak melindungi semua penerima vaksin.

Interaksi Obat

Tidak ada data untuk menilai pemberian Spikevax secara bersamaan dengan vaksin lain.

Penggunaan Pada Populasi Khusus

Kehamilan

Penelitian pada hewan belum menunjukkan masalah keamanan terkait kehamilan. Vaksin hanyadirekomendasikan bagi ibu dan janin jika manfaatnya lebih besar daripada risikonya.

Ringkasan Resiko

Semua kehamilan memiliki risiko cacat lahir, kehilangan, atau hasil buruk lainnya. Di populasi umum AS, perkiraan risiko latar belakang cacat lahir utama dan keguguran pada kehamilan yang diakui secara klinis adalah masing-masing 2% hingga 4% dan 15% hingga 20%. Data yang tersedia tentang Spikevax yang diberikan kepada wanita hamil tidak cukup untuk menginformasikan risiko terkait vaksin pada kehamilan. Dalam pengembangan studi toksisitas, 0,2 mL formulasi vaksin yang mengandung jumlah yang sama dari nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (mRNA) (100 mcg) dan bahan- bahan lain yang termasuk dalam dosis tunggal manusia Spikevax diberikan kepada tikus betina dengan rute intramuskular pada empat kesempatan: 28 dan 14 hari sebelum kawin, dan pada hari kehamilan 1 dan 13. Tidak ada efek samping terkait vaksin pada kesuburan wanita, perkembangan janin, atau perkembangan pascakelahiran yang dilaporkan dalam penelitian ini.

Laktasi Ringkasan Resiko

Data tidak tersedia untuk menilai efek Spikevax pada bayi yang disusui atau pada produksi /ekskresi ASI.

Pediatrik

Keamanan dan efektivitas belum dinilai pada orang yang berusia kurang dari 18 tahun. Otorisasi Penggunaan Darurat Spikevax tidak termasuk penggunaan pada individu yang berusia di bawah 18 tahun.

Geriatrik

Studi klinis Spikevax melibatkan peserta berusia 65 tahun ke atas yang menerima vaksin atau plasebo, dan data mereka berkontribusi pada penilaian keamanan dan kemanjuran secara keseluruhan. Dalam studi klinis Fase 3 yang sedang berlangsung, 24,8% (n=7520) peserta berusia 65 tahun ke atas dan 4,6% (n = 1399) peserta berusia 75 tahun ke atas. Kemanjuran vaksin pada peserta berusia 65 t ahun ke atas adalah 86,4% (95% CI 61,4, 95,2)

dibandingkan dengan 95,6% (95% CI 90,6, 97,9) pada peserta berusia 18 hingga <65 tahun. Secara keseluruhan, tidak ada perbedaan mencolok dalam profil keamanan yang diamati pada peserta berusia 65 tahun dan peserta yang lebih tua dan lebih muda.

Efek Samping

Dalam studi klinis, efek samping pada peserta berusia 18 t ahun dan lebih tua adalah nyeri di tempat suntikan (92,0%), kelelahan (70,0%), sakit kepala (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), menggigil (45,4%), mual/muntah (23,0%), bengkak/nyeri ketiak (19,8%), demam(15,5%), bengkak di tempat suntikan (14,7%), dan eritema di tempat suntikan (10,0%).

Reaksi alergi yang parah, termasuk anafilaksis, telah dilaporkan setelah pemberian Spikevax selama vaksinasi massal di luar uji klinis.

Miokarditis dan perikarditis telah dilaporkan setelah pemberian Spikevax selama vaksinasi massal di luar uji klinis.

Pengalaman Studi Klinis

Karena uji klinis dilakukan dalam kondisi yang sangat bervariasi, laju efek samping yang diamati dalam uji klinis vaksin tidak dapat secara langsung dibandingkan dengan laju dalam uji klinis vaksin lain dan mungkin tidak mencerminkan laju yang diamati dalam praktik.

Secara keseluruhan, 15419 peserta berusia 18 tahun ke atas menerima setidaknya satu dosis Spikevax dalam tiga uji klinis (NCT04283461, NCT04405076, dan NCT04470427).

Keamanan Spikevax dievaluasi dalam uji klinis Fase 3 *randomized, placebo-controlled, observer-blind* yang sedang berlangsung di Amerika Serikat yang melibatkan 30351 peserta berusia 18 tahun ke atas yang menerima setidaknya satu dosis Spikevax (n=15185) atau plasebo (n=15166) (Merujuk ke Studi 1; NCT04470427). Pada saat vaksinasi, usia rata-rata populasi adalah 52 tahun (kisaran 18-95); 22831 (75,2%) peserta berusia 18 hingga 64 tahun dan 7520 (24,8%) peserta berusia 65 tahun ke atas. Secara keseluruhan, 52,7% adalah laki-laki, 47,3% adalah perempuan, 20,5% adalah Hispanik atau Latin, 79,2% adalah Kulit Putih, 10,2% adalah Afrika Amerika, 4,6% adalah Asia, 0,8% adalah Indian Amerika atau Penduduk Asli Alaska, 0,2% adalah Penduduk Asli Hawaii atau Kepulauan Pasifik, 2,1% adalah ras lain, dan 2,1% adalah Multiras. Karakteristik demografi serupa antara peserta yang menerima Spikevax dan mereka yang menerima plasebo.

Efek Samping Solicited

Data tentang efek samping *solicited* lokal dan sistemik dan penggunaan obat antipiretik dikumpulkan dalam buku harian elektronik selama 7 hari setelah setiap injeksi (yaitu, hari vaksinasi dan 6 hari berikutnya) di antara peserta yang menerima Spikevax (n=15.179) dan peserta yang menerima plasebo (n = 15.163) dengan setidaknya 1 dosis yang didokumentasikan. Efek samping *solicited* dilaporkan lebih sering di antara peserta vaksin daripada peserta plasebo.

Jumlah dan persentase yang dilaporkan dari efek samping *solicited* lokal dan sistemik berdasarkan kelompok usia dan dosis disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2, masing-masing.

Tabel 1: Jumlah dan Persentase Peserta dengan Efek Samping *Solicited* Lokal dan Sistemik Dalam 7 Hari* Setelah Setiap Dosis pada Peserta 18-64 Tahun (*Solicited Safety Set*, Dosis 1 dan Dosis 2).

	Spikevax		Plasebo*	
	Dosis 1 (N=11406) n(%)	Dosis 2 (N=10985) n(%)	Dosis 1 (N=11407) n(%)	Dosis 2 (N=10918) n(%)
Efek Samping Lokal				
Nyeri	9908 (86,9)	9873 (89,9)	2177 (19,1)	2040 (18,7)
Nyeri, Derajat 3 ^b	366 (3,2)	506 (4,6)	23 (0,2)	22 (0,2)
Pembengkakan/kenyerian Aksila	1322 (11,6)	1775 (16,2)	567 (5,0)	470 (4,3)
Pembengkakan/kenyerian aksila, Derajat 3 ^b	37 (0,3)	46 (0,4)	13 (0,1)	11 (0,1)
Pembengkakan (mengeras) ≥ 25 mm	767 (6,7)	1389 (12,6)	34 (0,3)	36 (0,3)
Pembengkakan (mengeras), Derajat 3 ^c	62 (0,5)	182 (1,7)	3 (<0,1)	4 (<0,1)
Eritema (kemerahan) ≥ 25 mm	344 (3,0)	982 (8,9)	47 (0,4)	43 (0,4)
Eritema (kemerahan), Derajat 3 ^c	34 (0,3)	210 (1,9)	11 (<0,1)	12 (0,1)
Efek Samping Sistemik				
Kelelahan	4384 (38,4)	7430 (67,6)	3282 (28,8)	2687 (24,6)
Kelelahan, Derajat 3 ^d	120 (1,1)	1174 (10,7)	83 (0,7)	86 (0,8)
Kelelahan, Derajat 4 ^e	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sakit Kepala	4030 (35,3)	6898 (62,8)	3304 (29,0)	2760 (25,3)
Sakit Kepala, Derajat 3 ^f	219 (1,9)	553 (5,0)	162 (1,4)	129 (1,2)
Mialgia	2699 (23,7)	6769 (61,6)	1628 (14,3)	1411 (12,9)

	Spikevax		Plasebo*	
	Dosis 1 (N=11406) n(%)	Dosis 2 (N=10985) n(%)	Dosis 1 (N=11407) n(%)	Dosis 2 (N=10918) n(%)
Mialgia, Derajat 3 ^d	73 (0,6)	1113 (10,1)	38 (0,3)	42 (0,4)
Artralgia	1893 (16,6)	4993 (45,5)	1327 (11,6)	1172 (10,72)
Artralgia, Derajat 3 ^d	47 (0,4)	647 (5,9)	29 (0,3)	37 (0,3)
Artralgia, Derajat 4 ^e	1 ($<0,1$)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Menggigil	1051 (9,2)	5341 (48,6)	730 (6,4)	658 (6,0)
Menggigil, Derajat 3 ^g	17 (0,1)	164 (1,5)	8 ($<0,1$)	15 (0,1)
Mual/muntah	1068 (9,4)	2348 (21,4)	908 (8,0)	801 (7,3)
Mual/muntah, Derajat 3 ^h	6 ($<0,1$)	10 ($<0,1$)	8 ($<0,1$)	8 ($<0,1$)
Demam	105 (0,9)	1908 (17,4)	37 (0,3)	39 (0,4)
Demam, Derajat 3 ⁱ	10 ($<0,1$)	184 (1,7)	1 ($<0,1$)	2 ($<0,1$)
Demam, Derajat 4 ^j	4 ($<0,1$)	12 (0,1)	4 ($<0,1$)	2 ($<0,1$)
Penggunaan antipiretik dan pengobatan nyeri	2656 (23,3)	6292 (57,3)	1523 (13,4)	1248 (11,4)

* 7 hari termasuk hari vaksinasi dan 6 hari berikutnya. Kejadian dan penggunaan obat antipiretik atau nyeri dikumpulkan dalam buku harian elektronik (e-diary).

- Plasebo adalah larutan Salin.
- Nyeri dan pembengkakan/kenyerian aksila derajat 3: Didefinisikan sebagai penggunaan obat pereda nyeri yang diresepkan; menghambat aktivitas sehari-hari.
- Pembengkakan dan eritema derajat 3: Didefinisikan sebagai >100 mm / >10 cm.
- Kelelahan, mialgia, artralgia derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; menghambat aktivitas sehari-hari.
- Kelelahan, artralgia derajat 4: Didefinisikan sebagai memerlukan kunjungan ruang gawat darurat atau rawat inap.
- Sakit kepala derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; penggunaan resep pereda nyeri atau menghambat aktivitas sehari-hari.
- Menggigil derajat 3: Didefinisikan sebagai menghambat aktivitas sehari-hari dan memerlukan intervensi medis.
- Mual/muntah derajat 3: Didefinisikan sebagai menghambat aktivitas sehari-hari, membutuhkan hidrasi intravena rawat jalan.
- Demam derajat 3: Didefinisikan sebagai $\geq 39,0^{\circ} - \leq 40,0^{\circ}\text{C}$ / $\geq 102,1^{\circ} - \leq 104,0^{\circ}\text{F}$
- Demam derajat 4: Didefinisikan sebagai $>40,0^{\circ}\text{C}$ / $>104,0^{\circ}\text{F}$.

Tabel 2: Jumlah dan Persentase Peserta dengan Efek Samping *Solicited* Lokal dan Sistemik dalam 7 Hari* Setelah Setiap Dosis pada Peserta 65 Tahun Keatas (*Solicited Safety Set*, Dosis 1 dan Dosis 2).

	Spikevax		Plasebo*	
	Dosis 1 (N=3762) n(%)	Dosis 2 (N=3692) n(%)	Dosis 1 (N=3748) n(%)	Dosis 2 (N=3648) n(%)
Efek Samping Lokal				
Nyeri	2782 (74,0)	3070 (83,2)	481 (12,8)	437 (12,0)
Nyeri, Derajat 3 ^b	50 (1,3)	98 (2,7)	32 (0,9)	18 (0,5)
Pembengkakan/kenyerian Aksila	231 (6,1)	315 (8,5)	155 (4,1)	97 (2,7)
Pembengkakan/kenyerian aksila, Derajat 3 ^b	12 (0,3)	21 (0,6)	14 (0,4)	8 (0,2)
Pembengkakan (mengeras) ≥ 25 mm	165 (4,4)	400 (10,8)	18 (0,5)	13 (0,4)
Pembengkakan (mengeras), Derajat 3 ^c	20 (0,5)	72 (2,0)	3 (<0,1)	7 (0,2)
Eritema (kemerahan) ≥ 25 mm	86 (2,3)	275 (7,5)	20 (0,5)	13 (0,4)
Eritema (kemerahan), Derajat 3 ^c	8 (0,2)	77 (2,1)	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Efek Samping Sistemik				
Kelelahan	1251 (33,3)	2152 (58,3)	851 (22,7)	716 (19,6)
Kelelahan, Derajat 3 ^d	30 (0,8)	254 (6,9)	22 (0,6)	20 (0,5)
Sakit Kepala	921 (24,5)	1704 (46,2)	723 (19,3)	650 (17,8)
Sakit Kepala, Derajat 3 ^e	52 (1,4)	106 (2,9)	34 (0,9)	33 (0,9)
Mialgia	742 (19,7)	1739 (47,1)	443 (11,8)	398 (10,9)
Mialgia, Derajat 3 ^d	17 (0,5)	205 (5,6)	9 (0,2)	10 (0,3)
Artralgia	618 (16,4)	1291 (35,0)	456 (12,2)	397 (10,9)
Artralgia, Derajat t 3 ^d	13 (0,3)	123 (3,3)	8 (0,2)	7 (0,2)
Menggigil	202 (5,4)	1141 (30,9)	148 (4,0)	151 (4,1)

	Spikevax		Plasebo*	
	Dosis 1 (N=3762) n(%)	Dosis 2 (N=3692) n(%)	Dosis 1 (N=3748) n(%)	Dosis 2 (N=3648) n(%)
Menggigil, Derajat 3 ^f	7 (0,2)	27 (0,7)	6 (0,2)	2 ($<0,1$)
Mual/muntah	194 (5,2)	437 (11,8)	166 (4,4)	133 (3,6)
Mual/muntah, Derajat 3 ^g	4 (0,1)	10 (0,3)	4 (0,1)	3 ($<0,1$)
Mual/muntah, Derajat 4 ^h	0 (0)	1 ($<0,1$)	0 (0)	0 (0)
Demam	10 (0,3)	370 (10,0)	7 (0,2)	4 (0,1)
Demam, Derajat 3 ⁱ	1 ($<0,1$)	18 (0,5)	1 ($<0,1$)	0 (0)
Demam, Derajat 4 ^j	0 (0)	1 ($<0,1$)	2 ($<0,1$)	1 ($<0,1$)
Penggunaan antipiretik dan pengobatan nyeri	673 (17,9)	1546 (41,9)	477 (12,7)	329 (9,0)

* 7 hari termasuk hari vaksinasi dan 6 hari berikutnya. Kejadian dan penggunaan obat antipiretik atau nyeri dikumpulkan dalam buku harian elektronik (e-diary).

- Plasebo adalah larutan Salin.
- Nyeri dan pembengkakan/kenyerian aksila derajat 3: Didefinisikan sebagai penggunaan obat pereda nyeri yang diresepkan; menghambat aktivitas sehari-hari.
- Pembengkakan dan eritema derajat 3: Didefinisikan sebagai >100 mm / >10 cm.
- Kelelahan, mialgia, artralgia derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; menghambat aktivitas sehari-hari.
- Sakit kepala derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; penggunaan pereda nyeri resep atau mencegah aktivitas sehari-hari.
- Menggigil derajat 3: Didefinisikan sebagai menghambat aktivitas sehari-hari dan memerlukan intervensi medis.
- Mual/muntah derajat 3: Didefinisikan sebagai menghambat aktivitas sehari-hari, membutuhkan hidrasi intravena rawat jalan.
- Mual/muntah derajat 4: Didefinisikan sebagai membutuhkan rawat inap atau kunjungan ke fasilitas gawat darurat terkait syok hipotensi.
- Demam derajat 3: Didefinisikan sebagai $\geq 39,0^{\circ}\text{C} - \leq 40,0^{\circ}\text{C}$ / $\geq 102,1^{\circ} - \leq 104,0^{\circ}\text{F}$
- Demam derajat 4: Didefinisikan sebagai $>40,0^{\circ}\text{C}$ / $>104,0^{\circ}\text{F}$.

Efek samping *solicited* lokal dan sistemik yang dilaporkan setelah pemberian Spikevax memiliki durasi rata-rata 1 hingga 3 hari.

Efek samping *solicited* lokal derajat 3 lebih sering dilaporkan setelah Dosis 2 daripada setelah Dosis 1. Efek samping *solicited* sistemik lebih sering dilaporkan oleh penerima vaksin setelah Dosis 2 daripada setelah Dosis 1.

Kejadian tidak diinginkan *unsolicited*

Peserta dipantau untuk kejadian tidak diinginkan *unsolicited* hingga 28 hari setelah setiap dosis dan tindak lanjut sedang berlangsung. Kejadian tidak diinginkan yang serius dan kejadian tidak diinginkan yang membutuhkan pemeriksaan medis akan dicatat untuk seluruh durasi studi selama 2 tahun. Pada 25 November 2020, di antara peserta yang telah menerima setidaknya 1 dosis vaksin atau plasebo (vaksin= 15185, plasebo=15166), kejadian tidak diinginkan *unsolicited* yang terjadi dalam 28 hari setelah setiap vaksinasi dilaporkan oleh 23,9% peserta (n =3632) yang menerima Spikevax dan 21,6% peserta (n=3277) yang menerima plasebo. Dalam analisis ini, 87,9% peserta penelitian memiliki setidaknya 28 hari tindak lanjut setelah Dosis2.

Peristiwa terkait limfadenopati yang belum tentu terekam dalam hari-7 *e-diary* dilaporkan oleh 1,1% penerima vaksin dan 0,6% penerima plasebo. Peristiwa ini termasuk limfadenopati, limfadenitis, nyeri kelenjar getah bening, limfadenopati tempat vaksinasi, limfadenopati tempat suntikan, dan massa aksila, yang mungkin terkait dengan vaksinasi. Ketidakseimbangan ini konsisten dengan ketidakseimbangan yang diamati untuk pembengkakan/kenyerian aksila *solicited* pada lengan yang disuntik.

Kejadian tidak diinginkan berupa hipersensitivitas dilaporkan pada 1,5% penerima vaksin dan 1,1% penerima plasebo. Kejadian hipersensitivitas pada kelompok vaksin termasuk ruam di tempat suntikan dan urtikaria di tempat suntikan, yang kemungkinan terkait dengan vaksinasi. Reaksi di tempat suntikan yang tertunda yang dimulai >7 hari setelah vaksinasi dilaporkan pada 1,2% penerima vaksin dan 0,4% penerima plasebo. Reaksi di tempat suntikan yang tertunda termasuk rasa sakit, eritema, dan pembengkakan kemungkinan terkait dengan vaksinasi.

Selama periode yang sama, terdapat tiga laporan *Bell's palsy* pada kelompok Spikevax (salah satunya adalah kejadian tidak diinginkan yang serius), yang terjadi pada 22, 28, dan 32 hari setelah vaksinasi, dan satu pada kelompok plasebo yang terjadi 17 hari setelah vaksinasi. Saat ini, informasi yang tersedia tentang *Bell's palsy* tidak cukup untuk menentukan hubungan sebab akibat dengan vaksin.

Tidak ada pola penting lainnya atau ketidakseimbangan numerik antara kelompok perlakuan untuk kategori kejadian tidak diinginkan tertentu (termasuk kejadian neurologis, peradangan saraf, dan trombotik lainnya) yang menunjukkan hubungan sebab akibat dengan Spikevax .

Kejadian Tidak Diinginkan yang Serius

Sampai dengan 25 November 2020, kejadian tidak diinginkan yang serius telah dilaporkan oleh 1,0% (n=147) peserta yang menerima Spikevax dan 1,0% (n=153) peserta yang menerima plasebo, salah satunya adalah kasus *Bell's palsy* yang terjadi 32 hari setelah menerima vaksin. Dalam analisis ini, 87,9% peserta penelitian memiliki setidaknya 28 hari tindak lanjut setelah Dosis 2, dan waktu tindak lanjut rata-rata untuk semua peserta adalah 9 minggu setelah Dosis 2.

Ada kejadian tidak diinginkan yang serius berupa pembengkakan wajah pada penerima vaksin dengan riwayat injeksi pengisi dermatologis. Timbulnya pembengkakan masing-masing dilaporkan dalam 1 dan 2 hari setelah vaksinasi dan kemungkinan terkait dengan vaksinasi.

Ada satu kejadian tidak diinginkan yang serius mulai dari mual dan muntah yang parah pada pesertadengan riwayat sakit kepala parah dan mual yang memerlukan rawat inap. Peristiwa ini terjadi 1 hari setelah vaksinasi dan kemungkinan terkait dengan vaksinasi.

Tidak ada pola atau ketidakseimbangan penting lainnya antara kelompok perlakuan untuk kategori tertentu dari kejadian tidak diinginkan yang serius (termasuk peristiwa neurologis, peradangan saraf, dan trombotik) yang akan menunjukkan hubungan kausal dengan Spikevax .

Dosis Booster Setelah Vaksinasi Primer Spikevax

Studi konfirmasi dosis Fase 2 sedang berlangsung dengan metode randomized, observer-blind, placebo-controlled, untuk mengevaluasi keamanan, reaktogenisitas, dan imunogenisitas Spikevax pada peserta berusia 18 tahun ke atas (Merujuk pada Studi 2; NCT04405076). Dalam penelitian ini, 198 peserta menerima dua dosis (0,5 mL 1 bulan terpisah) dari seri primer Spikevax . Dalam fase open label, 171 dari peserta tersebut menerima dosis booster tunggal (0,25 mL) setidaknya 6 bulan (kisaran 5,8 hingga 8,5 bulan) setelah menerima dosis kedua dari seri primer. Pemantauan keamanan setelah dosis booster samadengan yang dijelaskan untuk peserta Studi 1 yang menerima seri primer.

Di antara 171 penerima dosis booster, usia rata-rata adalah 55 tahun (kisaran 18-87), 39,2% adalah laki-laki dan 60,8% adalah perempuan, 95,9% berkulit putih, 5,8% Hispanik atau Latino, 2,9% berkulit hitam atau Afrika-Amerika, 0,6% adalah orang Asia, dan 0,6% adalah Indian Amerika atau Penduduk Asli Alaska. Median waktu pengamatan setelah dosis booster adalah 5,7 bulan (antara 3,1 – 6,4 bulan).

Efek Samping Solicited

Tabel 3 dan 4 menampilkan frekuensi dan tingkat keparahan efek samping *solicited* lokal dan sistemik yang dilaporkan di antara Studi 2 Spikevax penerima dosis booster vaksin berusia 18 hingga <65 tahun dan ≥65 tahun, masing-masing, dalam 7 hari setelah booster vaksinasi.

Tabel 3: Jumlah dan Persentase Studi 2 Peserta Berusia 18-64 Tahun dengan Efek Samping *Solicited* Lokal dan Sistemik Mulai Dalam 7 Hari* Setelah Dosis Booster atau Setelah Dosis Kedua Seri Primer (Solicited Safety Set)

	Studi 2 Dosis Kedua Seri Primer (N=155) n (%)	Studi 2 Dosis Booster (N=129) n (%)
Efek Samping Lokal		
Nyeri	137 (88,4)	111 (86,0)
Nyeri, Derajat 3 ^a	1 (0,6)	4 (3,1)
Pembengkakan/kenyerian Aksila	18 (11,6)	32 (24,8)
Pembengkakan/kenyerian Aksila Derajat 3 ^a	0 (0)	1 (0,8)
Pembengkakan (mengeras) ≥25 mm	16 (10,3)	8 (6,2)
Eritema (kemerahan) ≥25 mm	12 (7,7)	7 (5,4)

	Studi 2 Dosis Kedua Seri Primer (N=155) n (%)	Studi 2 Dosis Booster (N=129) n (%)
Eritema (kemerahan), Derajat 3 ^b	2 (1,3)	1 (0,8)
Efek Samping Sistemik		
Kelelahan	105 (67,7)	80 (62,0)
Kelelahan, Derajat 3 ^c	16 (10,3)	4 (3,1)
Sakit Kepala	87 (56,1)	76 (58,9)
Sakit Kepala, Derajat 3 ^d	8 (5,2)	1 (0,8)
Mialgia	89 (57,4)	64 (49,6)
Mialgia, Derajat 3 ^c	15 (9,7)	4 (3,1)
Artralgia	66 (42,6)	54 (41,9)
Artralgia, Derajat 3 ^c	8 (5,2)	4 (3,1)
Menggigil	71 (45,8)	52 (40,3)
Menggigil, Derajat 3 ^e	1 (0,6)	0 (0)
Mual/muntah	36 (23,2)	16 (12,4)
Demam	24 (15,5)	9 (7,0)
Demam, Derajat 3 ^f	3 (1,9)	2 (1,6)
Ruam	5 (3,2)	3 (2,3)
Penggunaan antipiretik dan pengobatan nyeri	86 (55,5)	64 (49,6)

* 7 hari termasuk hari vaksinasi dan 6 hari berikutnya. Peristiwa dan penggunaan obat antipiretik atau nyeri dikumpulkan dalam buku harian elektronik (e-diary).

^a Nyeri dan pembengkakan/nyeri tekan derajat 3: Didefinisikan sebagai penggunaan obat pereda nyeri yang diresepkan; mencegah aktivitas sehari-hari.

^b Eritema derajat 3: Didefinisikan sebagai >100 mm / >10 cm.

^c Kelelahan, mialgia, artralgia derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; mencegah aktivitas sehari-hari.

^d Sakit kepala derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; penggunaan pereda nyeri resep atau mencegah aktivitas sehari-hari.

^e Menggigil derajat 3: Didefinisikan sebagai mencegah aktivitas sehari-hari dan memerlukan intervensi medis.

^f Demam tingkat 3: Didefinisikan sebagai 39,0° – 40,0°C / 102,1° – 104,0°F.

Tabel 4: Jumlah dan Persentase Studi 2 Peserta 65 Tahun dengan Efek Samping *Solicited* Lokal dan Sistemik mulai dalam 7 Hari* Setelah Dosis Booster atau Setelah Dosis Kedua Seri Primer (SolicitedSafety Set)

	Studi 2 Dosis Kedua Dari Seri Primer (N=43) n (%)	Studi 2 Doseis Booster (N=38) n (%)
Efek Samping Lokal		
Nyeri	32 (74,4)	29 (76,3)
Nyeri, Derajat 3 ^a	0 (0,0)	2 (5,3)
Pembengkakan/kenyerian Aksila	2 (4,7)	2 (5,3)
Pembengkakan (mengeras) ≥25 mm	5 (11,6)	1 (2,6)
Pembengkakan (mengeras), Derajat 3 ^b	1 (2,3)	1 (2,6)
Eritema (kemerahan) ≥25 mm	3 (7,0)	1 (2,6)
Eritema (kemerahan), Derajat 3 ^b	3 (7,0)	0 (0,0)
Efek Samping Sistemik		
Kelelahan	23 (53,5)	18 (47,4)
Kelelahan, Derajat 3 ^c	2 (4,7)	3 (7,9)
Mialgia	15 (34,9)	18 (47,4)
Mialgia, Derajat 3 ^c	0 (0)	1 (2,6)
Sakit Kepala	17 (39,5)	16 (42,1)
Sakit Kepala, Derajat 3 ^c	1 (2,3)	1 (2,6)
Artralgia	11 (25,6)	15 (39,5)
Artralgia, Derajat 3 ^c	0 (0)	1 (2,6)
Menggigil	7 (16,3)	7 (18,4)
Mual/Muntah	5 (11,6)	3 (7,9)
Demam	2 (4,7)	2 (5,4)
Demam, Derajat 3 ^c	1 (2,3)	0 (0)
Ruam	1 (2,3)	0 (0,0)
Penggunaan antipiretik dan pengobatan nyeri	11 (25,6)	11 (28,9)

* 7 hari termasuk hari vaksinasi dan 6 hari berikutnya. Peristiwa dan penggunaan obat antipiretik atau nyeri dikumpulkan dalam buku harian elektronik (e-diary).

^a Nyeri derajat 3 : Didefinisikan sebagai penggunaan obat pereda nyeri yang diresepkan; mencegah aktivitas sehari-hari.

^b Pembengkakan dan eritema derajat 3: Didefinisikan sebagai >100 mm / >10 cm.

^c Kelelahan, mialgia, artralgia derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; mencegah aktivitas sehari-hari.

^d Sakit kepala derajat 3: Didefinisikan sebagai signifikan; penggunaan pereda nyeri resep atau mencegah aktivitas sehari-hari.

^e Demam derajat 3: Didefinisikan sebagai 39,0° – 40,0°C / 102,1° – 104,0°F.

Pada peserta yang menerima dosis booster, durasi rata-rata dari efek samping *solicited* lokal dan sistemik adalah 2 sampai 3 hari.

Kejadian tidak diinginkan *unsolicited*

Secara keseluruhan, 171 peserta yang menerima dosis booster memiliki waktu tindak lanjut rata-rata 5,7 bulan setelah dosis booster hingga tanggal batas (16 Agustus 2021). Hingga batas waktu yang ditentukan, tidak ada kejadian tidak diinginkan *unsolicited* yang menjadi reaksi lokal dan sistemik *solicited* yang terkait dengan Spikevax

Kejadian tidak diinginkan yang serius

Dari 171 peserta yang menerima dosis booster Spikevax, tidak ada kejadian tidak diinginkan yang serius yang dilaporkan dari dosis booster hingga 28 hari setelah dosis booster. Sampai batas waktu 16 Agustus 2021, tidak ada kejadian tidak diinginkan yang serius setelah dosis booster yang dianggap kausal terkait dengan Spikevax.

Dosis Booster Setelah Vaksinasi Primer dengan Vaksin COVID-19 Lain yang telah Disetujui

Keamanan dosis booster Spikevax (0,25 mL) pada individu yang menyelesaikan vaksinasi primer dengan Vaksin COVID-19 lain yang telah disetujui (dosis booster heterolog) disimpulkan dari keamanan Spikevax (0,25 mL) dosis booster yang diberikan setelah menyelesaikan seri primer Spikevax (dosis booster homolog) dan dari data dari uji klinis open label Fase 1/2 independen (NCT04889209) yang dilakukan di Amerika Serikat yang mengevaluasi dosis booster heterolog (0,5 mL) dari Spikevax. Dalam penelitian ini, orang dewasa yang telah menyelesaikan vaksinasi primer dengan seri 2 dosis Spikevax (N=151), Vaksin Janssen COVID-19 dosis tunggal (N=156), atau Vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech Seri 2 dosis (N = 151) setidaknya 12 minggu sebelum pendaftaran dan yang melaporkan tidak ada riwayat infeksi SARS-CoV-2 diacak 1:1:1 untuk menerima dosis booster salah satu dari tiga vaksin: Spikevax (0,5 mL), Vaksin Janssen COVID-19, atau Vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech. Kejadian tidak diinginkan dinilai setelah 28 hari setelah dosis booster. Tinjauan keseluruhan dari efek samping yang dilaporkan setelah dosis booster heterolog Spikevax (0,5 mL) bahwa tidak teridentifikasi masalah keamanan baru, dibandingkan dengan efek samping yang dilaporkan setelah dosis seri utama Spikevax atau dosis booster homolog (0,25 mL).

Pengalaman Pasca-Otorisasi

Efek samping berikut telah diidentifikasi selama penggunaan Spikevax pasca-otorisasi. Karena reaksi ini dilaporkan secara sukarela, sehingga tidak selalu dapat untuk memperkirakan frekuensinya secara tepat atau menetapkan hubungan sebab akibat dengan paparan vaksin.

Gangguan Jantung: miokarditis, perikarditis
Gangguan Sistem Kekebalan Tubuh: anafilaksis
Gangguan Sistem Saraf: penurunan kesadaran

SIFAT FARMAKOLOGIS

Mekanisme reaksi

Nucleoside-modified mRNA dalam Spikevax diformulasikan dalam partikel lipid, yang memungkinkan pengiriman nucleoside-modified mRNA ke dalam sel inang untuk memungkinkan ekspresi antigen SARS-CoV-2 S. Vaksin ini menimbulkan respons imun terhadap antigen S, yang melindungi terhadap COVID-19.

STUDI KLINIS

Uji klinis fase 3 *randomized, placebo-controlled, observer-blind* untuk mengevaluasi kemanjuran, keamanan, dan imunogenisitas Spikevax pada peserta berusia 18 tahun ke atas sedang berlangsung di Amerika Serikat (NCT04470427). Pengacakan dikelompokkan berdasarkan usia dan risiko kesehatan: 18 hingga <65 tahun tanpa komorbiditas (tidak berisiko untuk berkembang menjadi COVID-19 yang parah), 18 hingga <65 tahun dengan komorbiditas (berisiko untuk berkembang menjadi COVID-19 yang parah), dan 65 tahun ke atas dengan atau tanpa penyakit penyerta. Peserta yang mengalami gangguan kekebalan dan mereka yang diketahui memiliki riwayat infeksi SARS-CoV-2 dikeluarkan dari penelitian. Peserta tanpa riwayat infeksi SARS-CoV-2 yang diketahui tetapi dengan hasil laboratorium positif yang menunjukkan infeksi pada awal penelitian dimasukkan. Studi ini memungkinkan untuk memasukkan peserta dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya yang stabil, yang didefinisikan sebagai penyakit yang tidak memerlukan perubahan signifikan dalam terapi atau rawat inap untuk penyakit yang memburuk selama 3 bulan sebelum pendaftaran, serta peserta dengan infeksi human immunodeficiency virus (HIV) yang stabil. Sebanyak 30420 peserta diacak secara sama untuk menerima 2 dosis Spikevax atau plasebo salin dengan jarak 1 bulan.

Peserta akan dimonitor terhadap kemanjuran dan keamanan sampai 24 bulan setelah dosis kedua.

Analisis populasi efikasi primer (disebut sebagai *Per-Protocol Set*) termasuk 28207 peserta yang menerima dua dosis (pada 0 dan 1 bulan) baik Spikevax (n=14134) atau plasebo (n=14073), dan memiliki status awal SARS-CoV-2 negatif. Dalam *Per-Protocol Set*, 47,4% adalah perempuan, 19,7% adalah Hispanik atau Latin; 79,5% adalah kulit putih, 9,7% adalah Afrika Amerika, 4,6% adalah Asia, dan 2,1% ras lainnya. Usia rata-rata peserta adalah 53 tahun (kisaran 18-95) dan 25,3% peserta berusia 65 tahun ke atas. Dari peserta studi di *Per-Protocol Set*, 18,5% berada pada peningkatan risiko COVID-19 parah karena setidaknya satu kondisi medis yang sudah ada sebelumnya (penyakit paru-paru kronis, penyakit jantung yang signifikan, obesitas parah, diabetes, penyakit hati, atau infeksi HIV) tanpa memandang usia. Diantara peserta yang menerima Spikevax dan mereka yang menerima plasebo, tidak ada perbedaan mencolok dalam demografi atau kondisi medis yang sudah ada sebelumnya.

Efikasi terhadap COVID-19

COVID-19 didefinisikan berdasarkan kriteria berikut: Peserta harus mengalami setidaknya dua dari gejala sistemik berikut: demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), menggigil, mialgia, sakit kepala, sakit tenggorokan, gangguan penciuman dan pengecapan baru; atau peserta harus mengalami setidaknya satu dari tanda/gejala pernapasan berikut: batuk, sesak napas atau kesulitan bernapas, atau bukti klinis atau radiografi pneumonia; dan peserta harus memiliki setidaknya satu NP swab, usap hidung, atau sampel air liur (atau sampel pernapasan, jika dirawat di rumah sakit) positif SARS-CoV-2 dengan RT-PCR. Kasus COVID-19 diputuskan oleh Komite Ajudikasi Klinis.

Durasi rata-rata tindak lanjut untuk keberhasilan peserta dalam penelitian ini adalah 9 minggu setelah Dosis 2. Ada 11 kasus COVID-19 pada kelompok Spikevax dan 185 kasus pada kelompok plasebo, dengan kemanjuran vaksin 94,1% (interval kepercayaan 95% dari 89,3% hingga 96,8%).

Tabel 5. Analisis Khasiat Utama: COVID-19* pada Peserta Berusia 18 Tahun ke atas Mulai 14 Hari Setelah Dosis 2 per Penilaian Komite Ajudikasi – *Per-Protocol Set*

Spikevax			Placebo			% Efikasi Vaksin (95% CI) †
Partisipan (N)	Kasus COVID-19 (n)	Tingkat Kejadian COVID-19 tiap 1000 orang-Tahun	Partisipan (N)	Kasus COVID-19 (n)	Tingkat Kejadian COVID-19 tiap 1000 orang-Tahun	
14134	11	3,328	14073	185	56,510	94,1 (89,3 , 96,8)

*COVID-19: COVID-19 simptomatik yang memerlukan hasil RT-PCR positif dan setidaknya dua gejala sistemik atau satu gejala pernapasan. Kasus dimulai 14 hari setelah dosis 2.

†VE dan 95% CI dari model bahaya proporsional Cox berlapis. Analisis subkelompok efikasi vaksin disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Analisis Subkelompok Kemanjuran Vaksin: Kasus COVID-19* Mulai 14 Hari Setelah Dosis 2 per Penilaian Komite Ajudikasi – *Per-Protocol Set*

Usia Sub-Grup (Tahun)	Spikevax			Placebo			% Efikasi Vaksin (95% CI) †
	Partisipan (N)	Kasus COVID-19 (n)	Tingkat Kejadian COVID-19 tiap 1000 orang-Tahun	Partisipan (N)	Kasus COVID-19 (n)	Tingkat Kejadian COVID-19 tiap 1000 orang-Tahun	
18 ke <65	10551	7	2,875	10521	156	64,625	95,6 (90,6 , 97,9)
≥ 65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4 , 95,2)

* COVID-19: COVID-19 simptomatik yang memerlukan hasil RT-PCR positif dan setidaknya dua gejala sistemik atau satu gejala pernapasan. Kasus dimulai 14 hari setelah dosis 2.

†VE dan 95% CI dari model bahaya proporsional Cox berlapis.

COVID-19 parah didefinisikan berdasarkan COVID-19 yang dikonfirmasi sesuai dengan definisi kasus titik akhir efikasi primer, ditambah salah satu dari yang berikut: Tanda-tanda klinis yang menunjukkan penyakit sistemik yang parah, laju pernapasan ≥ 30 per menit, denyut jantung ≥ 125 denyut per menit, $SpO_2 \leq 93\%$ pada udara ruangan di permukaan laut atau $PaO_2/FIO_2 < 300$ mm Hg; atau gagal napas atau ARDS (didefinisikan sebagai kebutuhan oksigen aliran tinggi, ventilasi non-invasif atau mekanis, atau ECMO), bukti syok (tekanan darah sistolik < 90 mmHg, TD diastolik < 60 mmHg atau membutuhkan vasopresor); atau ginjal akut, hati, atau disfungsi neurologis; atau masuk ke unit perawatan intensif atau kematian.

Di antara semua peserta dalam analisis *Per-Protocol Set*, yang mencakup kasus COVID-19 yang dikonfirmasi oleh komite adjudikasi, tidak ada kasus COVID-19 parah yang dilaporkan pada kelompok Spikevax dibandingkan dengan 30 kasus yang dilaporkan pada kelompok plasebo (angka kejadian 9,138 per 1.000 orang-tahun). Satu kasus positif PCR dari COVID-19 parah pada penerima vaksin sedang menunggu keputusan pada saat analisis.

Imunogenisitas Dosis Booster Setelah Seri Primer Spikevax

Data imunogenisitas untuk memprediksi efikasi vaksin dari dosis booster Spikevax didasarkan pada penilaian *neutralizing antibody titer* (ID50) terhadap pseudovirus yang mengekspresikan protein Spike SARS-CoV-2 dari isolat USA_WA1/2020 yang membawa mutasi D614G. Analisis imunogenisitas membandingkan ID50 setelah dosis booster dengan ID50 setelah seri primer.

Dalam Studi Fase 2 *open-label*, peserta berusia 18 tahun dan lebih tua menerima dosis booster tunggal (0,25 mL) setidaknya 6 bulan setelah menyelesaikan seri utama (dua dosis 0,5 mL 1 bulan terpisah). Populasi analisis imunogenisitas primer termasuk 149 peserta dosis booster dalam Studi 2 (termasuk satu individu yang hanya menerima dosis tunggal dari seri primer) dan subset acak

1.055 peserta dari Studi 1 yang menerima dua dosis (terpisah 0,5 mL 1 bulan) Spikevax. Peserta studi 1 dan 2 yang termasuk dalam populasi analisis tidak memiliki bukti serologis atau virologis infeksi SARS-CoV-2 sebelum dosis seri primer pertama dan sebelum dosis booster. Di antara peserta yang dinilai untuk imunogenisitas, 60,4% adalah perempuan, 6,7% adalah Hispanik atau Latin; 95,3% adalah Kulit Putih, 3,4% adalah Hitam atau Afrika Amerika, 0,7% adalah Asia, dan 0,7% adalah Indian Amerika atau Penduduk Asli Alaska; 9,4% mengalami obesitas (indeks massa tubuh ≥ 30 kg/m²). Usia rata-rata peserta Studi 2 adalah 56 tahun (kisaran 18-82) dan 24,8% peserta berusia 65 tahun ke atas. Peserta studi 2 yang termasuk dalam populasi analisis imunogenisitas primer tidak memiliki kondisi medis yang sudah ada sebelumnya yang akan menempatkan mereka pada risiko COVID-19 yang parah. Peserta studi 1 pada populasi analisis imunogenisitas primer merupakan peserta yang mencerminkan populasi analisis efikasi primer, yang distratifikasi secara acak berdasarkan demografi dan kondisi medis sebelumnya dengan persentase lebih tinggi pada usia ≥ 65 tahun (33,6%), dengan faktor risiko COVID-19 parah (39,4%), dan komunitas kulit berwarna (53,5%).

Analisis imunogenisitas termasuk penilaian rasio rata-rata geometrik (GMT) ID50 dan perbedaan tingkat serorespons. Analisis rasio GMT ID50 setelah dosis booster dibandingkan dengan seri primer memenuhi kriteria imunobridging untuk respons booster. Serorespons untuk peserta didefinisikan sebagai mencapai ≥ 4 kali lipat kenaikan ID50 dari awal (sebelum dosis booster dalam Studi 2 dan sebelum dosis pertama dari seri utama dalam Studi 1). Batas bawah CI 95% 2 sisi untuk perbedaan tingkat serorespons antara Studi 1 dan Studi 2 adalah -16,7%, yang tidak memenuhi kriteria imunobridging untuk respons booster (batas bawah CI 95% 2 sisi untuk selisih persentase $\geq -10\%$). Analisis ini diringkas dalam Tabel 7 dan 8.

Tabel 7: *Neutralizing Antibody Geometric Mean Titer (ID50) Terhadap Pseudovirus yang Mengekspresikan Protein Spike SARS-CoV-2 (isolat USA_WA1/2020 yang membawa mutasi D614G) pada 28 Hari Setelah Dosis Booster dalam Studi 2 vs 28 Hari Setelah Penyelesaian Seri Utama dalam Studi 1, Peserta 18 Tahun, Set Imunogenisitas Per-Protokol**

Studi 2 Dosis Booster ^a N _b = 149 GMT (95% CI)	Studi 1 Seri Primer ^a N _b = 1053 GMT (95% CI)	Rasio GMT (Studi 2/Studi 1)	Kriteria Keberhasilan ^c
1802 (1548, 2099)	1027 (968, 1089)	1,8 (1,5, 2,1)	Lower limit of 95% CI $\geq 0,67$ Criterion: Yes Point Estimate $\geq 1,0$ Criterion: Yes

* Set Imunogenisitas Per-Protokol mencakup semua subjek yang memiliki sampel awal (atau Studi 2 Hari 1 untuk Studi 2) dan sampel imunogenisitas pasca-vaksinasi, tidak memiliki infeksi SARS-CoV-2 pada awal (atau Studi 2 Hari 1 untuk Studi 2), tidak memiliki deviasi protokol utama yang memengaruhi respons imun, dan memiliki penilaian imunogenisitas pasca-injeksi pada titik waktu yang menjadi perhatian utama (Hari 29 untuk Studi 2 dan Hari 57 untuk Studi 1).

^a Jumlah subjek dengan data yang tidak hilang pada titik waktu yang sesuai.

^b Mengingat kurangnya pengacakan dalam Studi 2, rencana analisis statistik pra-ditentukan analisis model kovarians untuk memperkirakan titer rata-rata geometrik yang menyesuaikan perbedaan dalam kelompok usia (<65 tahun, ≥ 65 tahun).

^c Immunobridging dinyatakan jika batas bawah CI 95% 2-sisi untuk GMR adalah $>0,67$ dan titikestimasi rasio GLSM adalah $\geq 1,0$.

Catatan: Nilai antibodi < batas bawah kuantisasi (LLOQ) diganti dengan $0,5 \times \text{LLOQ}$. Nilai > batas atas kuantisasi (ULOQ) diganti dengan ULOQ jika nilai sebenarnya tidak tersedia.

GLSM = Rata-rata kuadrat terkecil geometris GMR = Rasio rata-rata geometric

Tabel 8: Laju Serorespons Terhadap Pseudovirus yang Mengekspresikan Protein Spike SARS-CoV-2 (isolat USA_WA1/2020 yang membawa mutasi D614G) pada Dosis 28 Hari Pasca-Booster dalam Studi 2 dan 28 Hari Setelah Penyelesaian Seri Primer dalam Studi 1, Peserta 18 Tahun, Set Imunogenisitas Per-Protokol*

Studi 2 Booster Serorespons ^a N ^b = 149 n (%) (95% CI) ^c	Studi 1 Seri Primer Serorespons ^a N ^b = 1050 n (%) (95% CI) ^c	Perbedaan Laju Serorespons (Studi 2-Studi 1) ^d % (95% CI)	Kriteria Keberhasilan ^e
131 (87,9) (81,6, 92,7)	1033 (98,4) (97,4, 99,1)	-10,5 (-16,7, -6,1)	Lower limit of 95% CI $\geq -10\%$ Criterion: No

* Set Imunogenisitas Per-Protokol mencakup semua subjek yang memiliki sampel awal (atau Studi 2 Hari 1 untuk Studi 2) dan sampel imunogenisitas pasca-vaksinasi, tidak memiliki infeksi SARS-CoV-2 pada awal (atau Studi 2 Hari 1 untuk Studi 2), tidak memiliki deviasi protokol utama yang memengaruhi respons imun, dan memiliki penilaian imunogenisitas pasca-injeksi pada titik waktu yang menjadi perhatian utama (Hari 29 untuk Studi 2 dan Hari 57 untuk Studi 1).

^a Seroresponse didefinisikan sebagai peningkatan 4 kali lipat titer antibodi penetral pseudovirus (ID50) dari baseline (dosis pra-booster dalam Studi 2 dan pra-Dosis 1 dalam Studi 1), di mana titer awal < LLOQ ditetapkan ke LLOQ untuk analisis.

^b Jumlah subjek dengan data yang tidak hilang di kedua titik awal dan titik waktu pasca-dasar.

^c 95% CI dihitung menggunakan metode Clopper-Pearson.

^d 95% CI dihitung menggunakan batas kepercayaan Miettinen-Nurminen (skor).

^e Imunobridging dinyatakan jika batas bawah CI 95% 2 sisi untuk selisih persentase > -10%.

Peserta studi 2 yang memenuhi peningkatan ≥ 4 kali lipat dalam dosis pasca-booster (87,9%) memiliki GMT dasar yang lebih rendah dari 109 (kisaran titer individu 9, 4393), sedangkan peserta Studi 2 yang tidak memenuhi ≥ 4 - peningkatan lipat titer pasca-booster memiliki GMT dasar yang lebih tinggi yaitu 492 (kisaran titer individu 162, 2239). Analisis deskriptif tambahan mengevaluasi tingkat serorespons menggunakan titer antibodi penetral awal sebelum Dosis 1 dari seri primer. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 9 di bawah, tingkat serorespons dosis booster, dengan serorespons didefinisikan sebagai setidaknya 4 kali lipat kenaikan relatif terhadap titer pra-Dosis 1, adalah 100%. Perbedaan laju serorespons dalam analisis post-hoc ini adalah 1,6% (95% CI -0,9, 2,6).

Tabel 9: Analisis Laju Serorespons Terhadap Pseudovirus yang Mengekspresikan Protein Spike SARS-CoV-2 (isolat USA_WA1/2020 yang membawa mutasi D614G) pada 28 Hari Dosis Pasca-Booster dalam Studi 2 dan 28 Hari Setelah Penyelesaian Seri Primer dalam Studi 1, Peserta Berusia 18 Tahun, Set Imunogenisitas Per-Protokol*

Studi 2 Booster Serorespons N = 148 n (%) (95% CI) ^a ^b ^d	Studi 1 Seri Primer Serorespons N = 1050 n (%) (95% CI) ^a ^c ^d	Perbedaan Laju Serorespons (Setelah Booster- Setelah Seri Primer) % (95% CI) ^e
148 (100) (97,5, 100)	1033 (98,4) (97,4, 99,1)	1,6 (-0,9, 2,6)

* Set Imunogenisitas Per-Protokol termasuk semua subjek yang memiliki data yang tidak hilang pada baseline (sebelum Dosis 1) dan 28 hari pasca-booster dalam Studi 2 atau 28 hari pasca-Dosis 2 dalam seri utama dalam Studi 1, masing-masing, tidak memiliki infeksi SARS-CoV-2 pada pra-booster dalam Studi 2 atau baseline dalam Studi 1, tidak memiliki penyimpangan protokol utama yang memengaruhi respons imun, dan memiliki penilaian imunogenisitas pasca-injeksi pada titik waktu yang menjadi perhatian utama. ^a Seroresponse didefinisikan sebagai peningkatan 4 kali lipat titer antibodi penetral pseudovirus (ID50) dari pra-Dosis 1, di mana titer awal < LLOQ ditetapkan ke LLOQ untuk analisis.

^b Jumlah subjek dengan data yang tidak hilang pada awal (sebelum Dosis 1) dan 28 hari setelah booster dalam Studi 2.

^c Jumlah subjek dengan data yang tidak hilang pada awal (sebelum Dosis 1) dan 28 hari setelah Dosis 2 dalam seri utama dalam Studi 1.

^d 95% CI dihitung menggunakan metode Clopper-Pearson.

^e 95% CI dihitung menggunakan batas kepercayaan Miettinen-Nurminen (skor).

Imunogenisitas Dosis Booster Setelah Vaksinasi Primer dengan Vaksin COVID-19 Lain yang telah Disetujui

Setelah Vaksinasi Primer dengan Vaksin COVID-19 Janssen atau Pfizer-BioNTech

Data imunogenisitas untuk memprediksi efektivitas vaksin dari dosis booster Spikevax (0,25 mL) pada individu yang menyelesaikan vaksinasi primer dengan Vaksin COVID-19 lainnya yang telah disetujui (dosis booster heterolog) disimpulkan dari data imunogenisitas Spikevax dosis booster (0,25 mL) diberikan setelah menyelesaikan seri primer Spikevax dan dari data imunogenisitas dari uji klinis open-label Fase 1/2 independen (NCT04889209) yang dilakukan di Amerika Serikat yang mengevaluasi dosis booster heterolog (0,5 mL) dari Spikevax. Dalam penelitian ini, orang dewasa yang telah menyelesaikan vaksinasi primer dengan seri 2 dosis Spikevax (N=151), Vaksin COVID-19 Janssen dosis tunggal (N=156), atau Vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech.

Seri vaksin 2 dosis (N = 151) setidaknya 12 minggu sebelum pendaftaran dan yang melaporkan tidak ada riwayat infeksi SARS-CoV-2 diacak 1:1:1 untuk menerima dosis booster salah satu dari tiga vaksin: Spikevax, Vaksin COVID-19 Janssen, atau Vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech. Titer antibodi penetralisir, yang diukur dengan uji netralisasi pseudovirus menggunakan lentivirus yang mengekspresikan protein Spike SARS-CoV-2 dengan mutasi D614G, dinilai pada Hari 1 sebelum pemberian dosis booster dan pada Hari ke-15 setelah dosis booster. Pemberian booster Spikevax (0,5 mL) pada semua vaksinasi primer menunjukkan adanya respons.

Setelah Vaksinasi Primer dengan Vaksin COVID-19 AstraZeneca

Uji klinis fase 2 blinded, multi-centre, controlled dilakukan di Inggris (COV-BOOST; ISRCTN nomor pendaftaran 73765130) untuk mengevaluasi keamanan dan imunogenisitas berbagai vaksin sebagai booster setelah vaksinasi primer menggunakan Vaksin COVID-19 AstraZeneca atau Vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech. Subset dari 462 subjek yang menerima vaksin primer AstraZeneca COVID-19, diberikan dosis booster Curevac (N=119), Spikevax (N=112), setengah dosis Vaksin COVID-19 Pfizer-BioNTech (N=117), atau vaksin meningokokus konjugat quadrivalen sebagai kontrol (N=114).

Di antara peserta dalam subset ini, semua vaksin COVID-19 yang diberikan sebagai dosis ketiga menginduksi IgG anti-spike yang secara signifikan lebih tinggi pada 28 hari setelah pemberian, dibandingkan dengan kontrol. GMR antara vaksin dan kontrol berkisar antara 5,05 (95% CI 3,90–6,54) pada kelompok Curevac hingga 32,3 (24,8–42,0) pada kelompok Spikevax. GMR untuk antibodi netralisasi virus pseudotype terhadap wild type konsisten dengan IgG anti-spike. Kelompok Spikevax dan Pfizer-BioNTech yang diberikan sebagai dosis ketiga, secara signifikan menginduksi respons seluler oleh ELISpot sel-T. GMR dibandingkan dengan kelompok kontrol berkisar dari 1,51 (95% CI 1,01–2,27) pada kelompok Curevac hingga 3,6 (2,4–5,5) pada kelompok Spikevax.

Penyimpanan dan Penanganan

Simpan beku pada suhu - 25°C hingga - 15°C

Simpan dalam karton aslinya untuk melindungi dari cahaya. Jangan simpan di dry ice atau dibawah suhu -50°C

Vial dapat disimpan dalam lemari es diantara suhu 2°C hingga 8°C (36° hingga 46°F) hingga 30 hari sebelum penggunaan pertama.

Vial dapat disimpan diantara suhu 8°C hingga 25°C (46° hingga 77°F) selama total 24 jam.

Setelah dosis pertama diambil, vial harus disimpan suhu diantara 2° sampai 25°C (36°F sampai 77°F). Vial harus dibuang 12 jam setelah tusukan pertama.

Vial yang dicairkan dapat ditangani dalam kondisi cahaya ruangan. Jangan dibekukan kembali setelah dicairkan.

Transportasi Vial (Sudah Dicairkan) Pada Suhu 2°C sampai 8°C (35°F sampai 46°F)

Jika pengangkutan pada suhu -50° hingga -15°C (-58° hingga 5°F) tidak memungkinkan, data yang tersedia mendukung pengangkutan satu atau lebih vial yang dicairkan hingga 12 jam pada suhu 2° hingga 8°C (35° hingga 46°F) yang diangkut menggunakan kontainer pengiriman yang telah memenuhi syarat untuk mempertahankan suhu 2° hingga 8°C (35° hingga 46°F) dan dalam kondisi transportasi jalan dan udara normal dengan guncangan dan getaran yang diminimalkan. Setelah dicairkan dan diangkut pada suhu 2° hingga 8°C (35° hingga 46°F), vial tidak boleh dibekukan kembali dan harus disimpan pada suhu 2° hingga 8°C (35° hingga 46°F) hingga digunakan.

PETUNJUK BAGI PENYEDIA LAYANAN KESEHATAN

Sebagai penyedia layanan kesehatan, Anda harus mengkomunikasikan informasi kepada pasien atau orang tua / pengasuh sesuai dengan “Informasi untuk Peserta Vaksinasi (Lembar Fakta untuk Pasien dan Orang Tua / Pengasuh)” (dan memberikan salinan Lembar Fakta) sebelum pasien menerima Spikevax , termasuk:

1. Bahwa Badan POM telah mengesahkan penggunaan darurat Spikevax
2. Konsekuensi potensial dari penolakan Spikevax
3. Risiko dan manfaat signifikan yang diketahui dan potensial serta manfaat dari Spikevax , yang disediakan melalui mekanisme EUA ini.
4. Produk alternatif yang tersedia beserta manfaat dan risikonya, termasuk uji klinis.

PERSYARATAN WAJIB ADMINISTRASI SPIKEVAX DIBAWAH OTORISASI PENGGUNAAN DARURAT:

A. Untuk mengurangi risiko penggunaan produk ini di bawah EUA dan untuk mengoptimalkan potensi manfaat Spikevax , hal-hal berikut diperlukan. Penggunaan Spikevax di bawah EUA ini terbatas pada berikut ini (semua persyaratan harus dipenuhi):

1. Spikevax digunakan untuk imunisasi aktif untuk mencegah COVID-19 yang disebabkan SARS-CoV-2 pada individu 18 tahun keatas.
2. Sebagai penyedia layanan kesehatan, komunikasikan informasi kepada pasien atau orang tua / pengasuh sesuai dengan "Informasi untuk Peserta Vaksinasi" sebelum pasien menerima Spikevax . Penyedia Layanan Kesehatan (sejauh dapat dilakukan mengingat keadaan darurat) harus mendokumentasikan dalam rekam medis pasien bahwa pasien / pengasuh telah:
 - a. Diberikan "Informasi untuk Peserta Vaksinasi",
 - b. Diberitahu tentang alternatif untuk menerima Spikevax , dan
 - c. Diberitahu bahwa Spikevax adalah obat yang belum disetujui yang diizinkan untuk digunakan di bawah Otorisasi Penggunaan Darurat.

3. Subjek dengan hipersensitivitas yang diketahui terhadap bahan apa pun dari Spikevax tidak boleh menerima Spikevax .
4. Penyedia layanan kesehatan yang meresepkan dan/atau penerima yang ditunjuk bertanggung jawab atas tanggapan wajib atas permintaan dari Badan POM untuk informasi tentang kejadian tidak diinginkan dan kesalahan pengobatan setelah diterimanya Spikevax .
5. Penyedia layanan kesehatan yang meresepkan dan/atau penyedia yang ditunjuk bertanggung jawab atas pelaporan wajib dari semua kesalahan pengobatan dan kejadian tidak diinginkan (kematian, kejadian tidak diinginkan yang serius*) yang dianggap berpotensi terkait dengan Spikevax yang terjadi setelah vaksinasi dalam waktu 7 hari kalender sejak awal vaksinasi. Laporan tersebut harus menyertakan pengenal unik dan kata-kata **"Spikevax di bawah Otorisasi Penggunaan Darurat (EUA)"** di bagian deskripsi laporan.
 - Kirimkan laporan kejadian tidak diinginkan ke: Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan <https://e-meso.pom.go.id/ADR>
 - Laporan yang dikirimkan harus menyertakan nama bidang, "Jelaskan Peristiwa, Masalah, atau Kesalahan Penggunaan Produk/ Pengobatan", pernyataan **"Spikevax dibawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)"**

* Kejadian Tidak diinginkan yang serius didefinisikan sebagai:

- kematian;
- kejadian tidak diinginkan yang mengancam jiwa;
- rawat inap atau perpanjangan rawat inap yang ada;
- ketidakmampuan yang terus-menerus atau signifikan atau gangguan substansial padakemampuan untuk menjalankan fungsi kehidupan normal;
- kelainan bawaan / cacat lahir;
- intervensi medis atau bedah untuk mencegah kematian, peristiwa yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau kelainan bawaan.

- B. Uji coba tahap 3 yang sedang berlangsung di Indonesia dan atau uji klinis lain di negara lain harus diselesaikan sesuai dengan protokol uji klinis yang disetujui dan hasil uji klinis harus dilaporkan kepada Badan POM.

ALTERNATIF TERSEDIA YANG DISETUJUI

Ada EUA untuk perawatan COVID-19 lainnya. <https://clinicaltrials.gov/> untuk menentukan apakah pasien uji klinis yang dikunjungi Penyedia layanan kesehatan mungkin memenuhi syarat untuk pendaftaran dalam uji klinis.

KEWENANGAN UNTUK PENERBITAN EUA

Pemerintah Indonesia telah menyatakan situasi darurat akibat wabah pandemi COVID-19 yang membenarkan kebutuhandarurat untuk menggunakan Spikevax sebagai pilihan pengobatan dalam situasi ini. Menanggapi situasi tersebut, Badan POM telah mengeluarkan Otorisasi Penggunaan Darurat (EUA) penggunaan produk Vaksin COVID-19 yang diindikasikan sebagai imunisasi aktif untuk mencegah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 pada individu berusia 18 tahun keatas.

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus memenuhi persyaratan wajib EUA yang tercantum di atas.

Meskipun data klinis Fase 3 masih berlangsung, masuk akal untuk percaya bahwa Spikevax efektif sebagai imunisasi aktif untuk mencegah penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 pada individu berusia 18 tahun keatas sebagaimana ditentukan dalam Lembar Fakta ini. Anda mungkin dihubungi dan diminta untuk memberikan informasi untuk membantu penilaian penggunaan produk selama keadaan darurat ini. Kejadian tidak diinginkan yang serius terkait penggunaan Spikevax harus dilaporkan ke Badan POM melalui Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Harap sertakan dalam nama bidang, "Jelaskan Peristiwa, Masalah, atau Kesalahan Penggunaan Produk / Pengobatan", pernyataan berikut: **Vaksin COVID-19 di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA).**

EUA untuk Spikevax ini akan berakhir ketika Badan POM menentukan bahwa keadaan yang membenarkan EUA tidak ada lagi atau ketika ada perubahan dalam status persetujuan produk sehingga EUA tidak lagi diperlukan.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Kemasan:

Boks, 10 multi dosis vial, tiap vial mengandung maksimum 11 dosis: cakupan 10-11 dosis.

Diproduksi oleh:

CATALENT INDIANA LLC
Bloomington - United States of America

ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES
Madrid - Spain

Diimpor dan oleh:

PT Bio Farma, Bandung – Indonesia

INFORMASI PRODUK UNTUK PESERTA VAKSINASI MENGGUNAKAN SPIKEVAX UNTUK PENCEGAHAN COVID-19 PADA DEWASA USIA 18 TAHUN KEATAS

Anda diberikan Spikevax untuk pencegahan COVID-19. Informasi Produk (PIL) ini mengandung informasi yang dapat membantu untuk mengetahui manfaat dan risiko penggunaan Spikevax yang sudah atau akan anda terima.

Baca Informasi Produk ini untuk mengetahui informasi mengenai Spikevax, bicarakan kepada tenaga kesehatan yang merawat anda apabila ada pertanyaan lebih lanjut. Hal ini merupakan pilihan anda untuk menggunakan Spikevax atau menghentikannya

APAKAH COVID-19?

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus yang disebut coronavirus SARS CoV-2. Jenis corona virus ini belum diketahui sebelumnya. Virus baru ini pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Penyebaran dari orang ke orang telah dilaporkan di luar Hubei dan di negara selain China, termasuk di Indonesia. anda dapat menderita COVID-19 melalui kontak dengan orang yang memiliki virus tersebut.

APA GEJALA DARI COVID-19?

Bila seseorang terinfeksi virus, dia akan menunjukkan gejala dalam 1-14 hari sejak terpapar virus. Gejala umumnya adalah demam, rasa lelah, batuk kering. Sebagian besar orang hanya akan mengalami gejala ringan, namun di kasus-kasus tertentu, infeksi dapat menyebabkan pneumonia dan kesulitan bernapas. Pada sebagian kecil kasus, infeksi virus corona bisa berakibat fatal.

Penyakit COVID-19 memiliki rentang keparahan dari sangat ringan hingga parah (termasuk beberapa laporan kasus tanpa gejala hingga parah, termasuk penyakit yang mengakibatkan kematian). Informasi yang ada sejauh ini menunjukkan sebagian besar penyakit COVID-19 bersifat ringan, namun penyakit serius dapat terjadi dan dapat menyebabkan beberapa kondisi medis anda lainnya menjadi lebih buruk. Orang yang lebih tua dan orang dari segala usia dengan kondisi medis kronis yang parah, seperti penyakit jantung, penyakit paru-paru dan diabetes, berisiko lebih tinggi dirawat di rumah sakit apabila terjangkit COVID-19.

APA ITU SPIKEVAX?

Spikevax merupakan vaksin *messenger* RNA (mRNA) dengan nucleosida yang dimodifikasi yang dapat membentuk kekebalan tubuh terhadap virus SARS-CoV-2 sehingga dapat mencegah penyakit COVID-19.

Badan POM memberikan izin penggunaan emergensi (darurat) Spikevax untuk pencegahan COVID-19 pada dewasa usia 18 tahun keatas.

Penggunaan Spikevax pada usia >65 tahun harus dilakukan dengan hati-hati karena data efikasi dan keamanan penggunaan Spikevax pada kelompok usia ini masih terbatas.

Tidak ada data penggunaan Spikevax pada anak dan remaja usia di bawah 18 tahun. Spikevax ini tidak melindungi 100% orang.

APA YANG HARUS SAYA BERITAHUKAN KEPADA TENAGA KESEHATAN SEBELUM SAYA MENDAPATKAN VAKSINASI?

Beritahukan petugas kesehatan jika anda :

Memiliki alergi, termasuk alergi terhadap Spikevax atau bahan lainnya yang terkandung dalam Spikevax.

Pernah memiliki riwayat alergi berat (seperti anafilaksis) setelah pemberian vaksin apapun sebelumnya.

Pernah memiliki miokarditis (inflamasi pada otot jantung) atau perikarditis (inflamasi pada lapisan luar jantung)

Sedang mengalami demam tinggi (suhu 38°C atau lebih).

Memiliki penyakit akut dan/atau serangan akut penyakit kronik. Jika terdapat kondisi ini, vaksinasi ditunda.

Memiliki gangguan koagulasi/perdarahan atau thrombocytopenia (kekurangan trombosit) atau sedang menggunakan obat-obat anti koagulan.

Diduga atau terkonfirmasi mengalami imunodefisiensi (gangguan sistem imun) atau sedang menggunakan terapi immunosupresif (penekan sistem imun) seperti immunoglobulin IV, produk darah, kortikosteroid jangka panjang, karena dapat menurunkan efek khasiat dari vaksin.

Memiliki penyakit autoimun.

Memiliki riwayat asma berat atau reaksi berat lainnya karena vaksin seperti urtikaria (biduran), dypnoea (sesak nafas), dan edema angioneurotic (bengkak, umumnya pada wajah dan bibir).

Sedang memiliki penyakit serius (gangguan jantung serius, hipertensi yang tidak terkontrol, diabetes yang tidak terkontrol, penyakit hati/liver, penyakit ginjal, tumor dan kanker).

Penggunaan Spikevax pada usia >65 tahun harus dilakukan dengan hati-hati karena data efikasi dan keamanan penggunaan Spikevax pada kelompok usia ini masih terbatas. Spikevax tidak boleh digunakan pada *frail elderly* (lansia yang lemah).

Pada lansia, bila mengalami tanda-tanda berikut:

- Mengalami kesulitan untuk naik 10 anak tangga
- Penurunan aktivitas fisik (sering merasa kelelahan)
- Memiliki 4 dari 11 penyakit (hipertensi, diabetes, kanker (selain kanker kulit kecil), penyakit paru

kronis, serangan jantung, gagal jantung kongestif, nyeri dada, asma, nyeri sendi, stroke dan penyakit ginjal).

Obat-obatan atau vaksin yang digunakan sebelumnya (dalam waktu dekat) atau sedang digunakan atau yang mungkin akan digunakan.

Sedang hamil atau merencanakan kehamilan

Sedang menyusui

Pernah/sedang menderita COVID-19.

Penah menerima Vaksin Covid-19 lainnya.

SIAPA YANG TIDAK BOLEH MENGGUNAKAN SPIKEVAX?

Jangan menggunakan Spikevax jika sebelumnya anda memiliki riwayat reaksi alergi terhadap vaksin, hipersensitif terhadap kandungan dari vaksin, atau memiliki penyakit gangguan sistem imun sejak lahir. Beritahukan dokter anda atau petugas kesehatan bila ini terjadi pada anda.

BAGAIMANA SAYA MENDAPATKAN SPIKEVAX?

Spikevax tersedia dalam bentuk suspensi injeksi.

Vaksin ini akan disuntikan ke dalam otot (intramuscular) sebanyak 0,5 mL dalam dua dosis suntikan dengan selang waktu antara 1 bulan setelah dosis pertama. Bila sudah mendapatkan suntikan pertama Spikevax, suntikan kedua juga harus menggunakan Spikevax.

Imunisasi booster diberikan dengan interval 6 bulan setelah suntikan dosis kedua vaksin yang sama, dengan dosis 0,25 mL.

Sepuluh dosis Spikevax (0.25 mL) dapat diberikan pada individu usia 18 tahun atau lebih sebagai dosis ulangan/booster dose heterolog pada 6 bulan setelah menyelesaikan imunisasi primer menggunakan vaksin AstraZeneca, Pfizer or Janssen vaccine.

APA EFEK SAMPING PENTING YANG MUNGKIN TERJADI DARI PENGGUNAAN SPIKEVAX?

Efek samping yang dilaporkan pada uji klinik setelah pemberian Spikevax meliputi nyeri pada lokasi suntik, kelelahan, sakit kepala, myalgia, artralgia, menggigil, mual/muntah, bengkak/nyeri pada ketiak, demam, bengkak pada lokasi suntik, dan eritema pada lokasi suntik.

Reaksi alergi berat meliputi anafilaksis dilaporkan selama vaksinasi massal diluar uji klinik. Miokarditis dan pericarditis dilaporkan selama vaksinasi massal diluar uji klinik.

Reaksi merugikan tambahan, beberapa diantaranya mungkin bersifat serius, dapat diketahui setelah penggunaan Spikevax yang lebih luas.

Reaksi merugikan berikut diidentifikasi selama penggunaan Spikevax pasca persetujuan. Karena reaksi ini dilaporkan secara sukarela, tidak dimungkinkan untuk memperkirakan frekuensinya secara andal atau menetapkan bahwa kejadian tersebut disebabkan oleh penggunaan vaksin. Reaksi tersebut meliputi gangguan jantung (miokarditis, pericarditis) dan gangguan sistem kekebalan tubuh (anafilaksis).

Penurunan kesadaran terkait dengan penyuntikkan vaksin bisa saja terjadi.

APA PILIHAN VAKSINASI LAINNYA?

Informasi terbaru mengenai vaksin COVID-19 yang sudah mendapatkan persetujuan *Emergency Use Authorization* (EUA) dari Badan POM dapat dilihat di website Badan POM pada link: <https://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/31emsg6mtmj17bidl8hq9247/all/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/sars-Cov-2>.

APA YANG HARUS SAYA HINDARI SAAT VAKSINASI DENGAN SPIKEVAX?

Belum ada informasi/data interaksi Spikevax dengan vaksin lain dan obat. Namun untuk kehati-hatian pemberian, Spikevax tidak dianjurkan diberikan bersamaan dengan pemberian vaksin lain.

Vaksin ini tidak boleh terpapar desinfektan saat vial vaksin dibuka dan disuntikan.

Vaksin tidak boleh digunakan jika botol vial vaksin retak atau pecah, atau jika terlihat benda asing di dalam vial vaksin.

Vaksin tidak boleh dicampur dengan vaksin lain dalam satu syringe.

BAGAIMANA JIKA SAYA HAMIL ATAU MENYUSUI?

Belum ada data penggunaan pada ibu hamil atau menyusui. Konsultasikan dahulu dengan dokter anda atau tenaga kesehatan lainnya bila anda akan divaksin dan dalam keadaan hamil atau menyusui.

BAGAIMANA SAYA MELAPORKAN EFEK SAMPING VAKSINASI SPIKEVAX?

Hubungi dokter anda jika anda mengalami efek samping apapun yang dirasakan setelah penggunaan Spikevax, laporkan efek samping ke :

Pusat Farmakovigilans

Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu dan Ekspor Impor Obat Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Melalui pos : Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560 Email : pv-center@pom.go.id

Tel: +62-21-4244755 Ext. 111; 4244691 Ext. 1072

Fax: +62-21-42883485

Website: <http://e-meso.pom.go.id/>

BAGAIMANA PENYIMPAN SPIKEVAX?

Vial vaksin disimpan dalam freezer pada suhu -50° hingga -15°C (-58° hingga 5°F). Simpan pada kardus aslinya dan terlindungi dari cahaya.

Jangan disimpan menggunakan dry ice pada suhu dibawah -50°C (58°F). Penggunaan dry ice dapat menyebabkan suhu vial vaksin lebih dingin dari -50°C (58°F).

Vial vaksin dapat disimpan dalam lemari es pada suhu 2° hingga 8°C (36° hingga 46°F) hingga 30 hari sebelum penggunaan. Jangan dibekukan.

Vial vaksin dapat disimpan pada suhu 8° hingga 25°C (46° hingga 77°F) dalam waktu 24 jam.

Setelah penggunaan dosis pertama, vial vaksin harus disimpan pada suhu 2° hingga 8°C (36° hingga 46°F).

Vial vaksin harus dibuang 12 jam setelah penggunaan dosis pertama.

Vial vaksin yang dicairkan dapat ditangani pada kondisi ruangan bercahaya. Jangan dibekukan kembali setelah dicairkan.

BAGAIMANA SAYA MEMPEROLEH INFORMASI LEBIH LANJUT?

- Tanyakan pada dokter atau petugas layanan kesehatan
- Kunjungi website Badan POM : pom.go.id

Kemasan:

Boks, 10 multi dosis vial, tiap vial mengandung maksimum 11 dosis: cakupan 10-11 dosis

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

CATALENT INDIANA LLC
Bloomington - United States of America

ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES
Madrid - Spain

Diimpor dan dipasarkan oleh :

PT Bio Farma, Bandung - Indonesia