

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. INNIHALDSLÝSING

Þetta eru fjölskammta hettuglös sem innihalda 5 skammta eða 10 skammta sem eru 0,5 ml í hverju hettuglasi, sjá kafla 6.5.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 gaddapróteininu* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

Ónæmisglæðir Matrix-M í hverjum 0,5 ml skammti: Hluti-A (42,5 míkrogrömm) og hluti-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti.

* framleiddur með raðbrigðaerfðatækni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýrafrumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreifa (stungulyf).

Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítilllega ópallýsandi (sýrustig 7,2).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nuvaxovid er ætlað til virkrar bólusetningar til að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum sem eru 12 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Grunnbólusetning

Einstaklingar sem eru 12 ára og eldri

Nuvaxovid er gefið í vöðva sem bólusetning með 2 skömmum, sem eru 0,5 ml hvor. Mælt er með því að gefa síðari skammtinn 3 vikum eftir fyrsta skammtinn, sjá kafla 5.1.

Útskiptanleiki

Ekki hefur verið sýnt fram á að hægt sé að skipta Nuvaxovid út fyrir önnur COVID-19 bóluefni til að ljúka grunnbólusetningunni. Einstaklingar sem hafa fengið fyrsta skammt af Nuvaxovid eiga að halda áfram að fá Nuvaxovid til að ljúka grunnbólusetningunni.

Örvunarskammtur

Örvunarskammtur fyrir einstaklinga sem eru 12 ára og eldri

Gefa má örvunarskammt af Nuvaxovid (0,5 ml) í vöðva u.þ.b. 3 mánuðum eftir grunnbólusetninguna með Nuvaxovid hjá einstaklingum sem eru 12 ára og eldri (örvunarskammt af sömu gerð). Einnig má gefa Nuvaxovid sem örvunarskammt eftir lok grunnbólusetningar með mRNA bóluefni eða adenóveirufurjubóluefni (örvunarskammtur af ólíkri gerð). Tímabil milli grunnbólusetningar og örvunarskammts með bóluefni af ólíkri gerð á að vera það sem gefið er upp fyrir örvunarskammt í samþykktum upplýsingum fyrir bóluefnið sem var notað til grunnbólusetningar, sjá kafla 5.1.

Börn

Öryggi og verkun Nuvaxovid fyrir börn yngri en 12 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 65 ára.

Lyfjagjöf

Nuvaxovid er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg.

Ekki má dæla bóluefninu í æð, undir húð eða í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið eru taldar upp í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun bóluefnisins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Bráðaofnæmistilvik hafa verið tilkynnt af völdum Nuvaxovid. Viðeigandi lækni meðferð og -eftirlit skal alltaf vera aðgengilegt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Mælt er með nánu eftirliti í að minnsta kosti 15 mínútur eftir bólusetningu. Ekki má gefa þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi eftir fyrri skammt af Nuvaxovid annan skammt af bóluefninu.

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hætta er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu með Nuvaxovid. Þetta getur komið fram innan örfárra daga eftir bólusetningu og hefur yfirleitt komið fram innan 14 daga, sjá kafla 4.8.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að framvinda hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu sé ekki frábrugðin því sem gerist með hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu almennt.

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að vera vakandi fyrir einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Ráðleggja skal bólusettingu (þ.m.t. foreldrum eða umönnunaraðilum) að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu svo sem (bráðan og viðvarandi) brjóstver, mæði eða hjartsláttarónot eftir bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu fylgja viðeigandi leiðbeiningum og/eða ráðfæra sig við sérfræðilækna til að greina og meðhöndla þessa sjúkdóma.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, svo sem æðavíkkunaryfirlið og oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn svörun við nálarstungu. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirliðs.

Yfirstandandi veikindi

Fresta verður bólusetningu hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að seinka bólusetningu vegna minniháttar sýkingar og/eða lítilsháttar hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva skal gefa bóluefnið með varúð hjá einstaklingum sem eru á segavarnandi meðferð og þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhvern blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrasýki) vegna þess að blæðing eða mar getur komið fyrir eftir gjöf bóluefnisins í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hafa verið metin hjá takmörkuðum fjölda ónæmisbældra einstaklinga. Verkun Nuvaxovid getur verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Tímalengd verndar

Tímalengd verndarinnar sem bóluefnið veitir er ekki þekkt vegna þess að ennþá er verið að ákvarða hana í yfirstandandi klínískum rannsóknum.

Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Einstaklingar eru ef til vill ekki fullverndaðir fyrir en 7 dögum eftir síðari skammtinn. Eins og við á um öll bóluefni veitir Nuvaxovid ef til vill ekki vernd hjá öllum sem fá bóluefnið.

Hjálparefni

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf Nuvaxovid og óvirkjaðra influensubóluefna hefur verið metin hjá takmörkuðum fjölda þátttakenda í klínískri viðbótarrannsókn, sem gerð var í könnunarskyni (exploratory clinical trial sub-study), sjá kafla 4.8 og kafla 5.1.

Svörun við SARS-CoV-2 m.t.t. mótefnabindingar, var minni þegar Nuvaxovid var gefið samhliða óvirkjuðu inflúensubóluefni. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á gjöf Nuvaxovid samhliða öðrum bóluefnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun Nuvaxovid hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu, sjá kafla 5.3.

Eingöngu skal íhuga notkun Nuvaxovid á meðgöngu þegar mögulegur ávinningur vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir móðurina og fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Nuvaxovid skilst út í brjóstamjólk.

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti þar sem altæk útsetning Nuvaxovid hjá konum með barn á brjósti er óveruleg.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eiturvekana á æxlun, sjá kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla

Nuvaxovid hefur engin eða óveruleg áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla. Hinsvegar geta sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 haft áhrif tímabundin á hækni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi eftir grunnbólusetningu

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar eftir gjöf á Nuvaxovid skammti við grunnbólusetningu voru eymsli á stungustað (75%), verkur á stungustað (62%), þreyta (53%), vöðvaverkir (51%), höfuðverkur (50%), lasleiki (41%), liðverkir (24%), og ógleði eða uppköst (14%). Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Á heildina litið var tíðni aukaverkana hærri hjá yngri aldurshópum: hjá fullorðnum á aldrinum 18 til allt að 65 ára en hjá þeim sem voru 65 ára og eldri.

Algengara var að staðbundnar og altækar aukaverkanir væru tilkynntar eftir skammt 2 en skammt 1.

Eftir samhliða gjöf með bóluefni gegn árstíðabundinni inflúensu hefur verið tilkynnt um hærri tíðni staðbundinna aukaverkana á stungustað Nuvaxovid (70,1% eftir skammt 1 og 85,0% eftir skammt 2) og almennra aukaverkana (60,1% eftir skammt 1 og 69,7% eftir skammt 2).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi Nuvaxovid hjá unglingum var metið með milligreiningu á útvíkkaðri rannsókn fyrir börn á yfirstandandi 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), samanburðarrannsókn með

lyfleysu (Rannsókn 2019nCoV-301). Öryggisgögnum var safnað hjá 2.232 þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára, með og án vísbendinga um fyrra SARS-CoV-2 smit, í Bandaríkjunum sem höfðu fengið a.m.k. einn skammt af Nuvaxovid (n=1.487) eða lyfleysu (n=745). Lýðfræðilegir eiginleikar voru svipaðir meðal þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (71%), verkur á stungustað (67%), höfuðverkur (63%), vöðvaverkir (57%), þreyta (54%), lasleiki (43%), ógleði eða uppköst (23%), liðverkir (19%), og hiti (17%). Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Samantekt á öryggi eftir örvunarskammt

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá þátttakendum sem fengu örvunarskammt af Nuvaxovid eftir tveggja skammta grunnbólusetninguna voru eymsli á stungustað (73%), verkur á stungustað (61%), þreyta (53%), vöðvaverkir (52%), höfuðverkur (46%), lasleiki (41%), og liðverkir (26%).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í milligreiningu á yfirstandandi 3. stigs rannsókn (rannsókn 2019nCoV-301). Alls fengu 1.499 þátttakendur örvunarskammt um það bil 9 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Undirhópur 220 þátttakenda sem fengu örvunarskammtinn var metinn fyrir aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með og komu fram innan 7 daga eftir örvunarskammtinn (Ad Hoc Booster Safety Analysis Set), af þeim luku 190 við rafrænu dagbókina.

Aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með höfðu hærri tíðni og voru alvarlegri hjá unglingum samanborið við fullorðna. Algengustu aukaverkanirnar sem fylgst var sérstaklega með voru eymsli á stungustað (72%), höfuðverkur (68%), þreyta (66%), verkur á stungustað (64%), vöðvaverkir (62%), lasleiki (47%) og ógleði/uppköst (26%) vörðu að miðgildi 1 til 2 daga eftir bólusetningu. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá þátttakendum frá því að örvunarskammturinn var gefinn þar til 28 dögum eftir gjöf.

Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram, byggja tíðniflokkar á öryggi Nuvaxovid samkvæmt gögnum úr fimm klínískum rannsóknum með samtals 30.070 þátttakendum, 18 ára og eldri, sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tveggja skammta grunnbólusetningu með Nuvaxovid (miðgildi eftirfylgni voru 84 dagar eftir seinni skammt) og einni klínískri rannsókn þar sem 13.354 þátttakendur fengu örvunarskammt af bóluefninu að minnsta kosti 6 mánuðum eftir tveggja skammta grunnbólusetningu (miðgildi 11 mánuðir liðu á milli lok grunnbólusetningar og örvunarskammtsins).

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$);

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$);

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$);

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu á Nuvaxovid hjá einstaklingum 12 ára og eldri

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Blóð og eitlar			Eitlastækkanir		
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmi
Taugakerfi	Höfuðverkur				Náladofi Tilfinningavannæmi
Hjarta					Hjartavöðvabólga Gollurshúsbólga
Æðar			Háþrýstingur ^d		
Meltingarfæri	Ógleði eða uppköst ^a				
Húð og undirhúð			Útbrot Roðapöt Kláði Ofsakláði		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir ^a Liðverkir ^a				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Eymsli á stungustað ^a Verkur á stungustað ^a Þreyta ^a Lasleiki ^{a,b}	Roði á stungustað ^{a,c} Þroti á stungustað ^a Hiti ^e Verkur í útlím	Kláði á stungustað Kuldahrollur	Hiti á stungustað	

a Tíðni þessara aukaverkana var hærri eftir síðari skammtinn.

b Þetta hugtak fól einnig í sér aukaverkanir tilkynntar sem influensulík veikindi.

c Þetta hugtak felur í sér bæði roða á stungustað og roðapöt á stungustað (algengar).

d Ekki var tilkynnt um háþrýsting hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára í klínísku rannsókninni.

e Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Meðan á klínísku rannsóknunum stóð sást aukin tíðni háþrýstings í kjölfar bólusetningar með Nuvaxovid (n=46; 1,0%) í samanburði við lyfleysu (n=22; 0,6%), hjá eldri einstaklingum, á fyrstu 3 dögum eftir bólusetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#) og tiltaka lotunúmer ef það liggur fyrir.

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá tilvikum um ofskömmtnun. Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa eftirlit með lífsmörkum og mælt er með mögulegri meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, undireining próteins, ATC-flokkur: J07BN04

Verkunarháttur

Nuvaxovid er gert úr hreinsuðu SARS-CoV-2 raðbrigða gadda(S)próteini í fullri lengd sem er læst í samrunalögun sinni (prefusion conformation). Viðbót saponín-grundvallaðs Matrix-M ónæmisglæðis auðveldar virkjun frumnanna í ósértæka ónæmiskerfinu, sem eykur mögnun S-prótein-sértækrar ónæmissvörunar. Þessir tveir þættir í bóluefninu kalla fram B- og T-frumu ónæmissvörun við S-próteininu, þ.m.t. hlutleysandi mótefni, sem geta lagt sitt af mörkum til verndar gegn COVID-19.

Verkun

Grunnbólusetning

Verkun, öryggi og ónæmingargetu Nuvaxovid er verið að meta í tveimur 3. stigs lykilrannsóknnum með samanburði við lyfleysu, rannsókn 1 (2019nCoV-301) fer fram í Norður-Ameríku og rannsókn 2 (2019nCoV-302) fer fram í Bretlandi og rannsókn 3, sem er 2a/b. stigs rannsókn sem fer fram í Suður-Afríku.

Rannsókn 1 (2019nCoV-301)

Rannsókn 1 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu með aðalrannsókn hjá fullorðnum þátttakendum 18 ára og eldri í Bandaríkjunum og Mexíkó, og útvíkkuð rannsókn fyrir börn á aldrinum 12 til 17 ára í Bandaríkjunum.

Þátttakendur 18 ára og eldri

Við inntöku í aðalrannsóknina, hjá fullorðnum, var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára og ≥65 ára) og þeim skipt í hlutfallinu 2:1 til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, virkt krabbamein eða á krabbameinslyfjameðferð, á langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða á meðferð með ónæmisglóbúlínum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði síðastliðna 90 daga, voru barnshafandi eða með barn á brjósti, eða höfðu greinst með COVID-19 sem staðfest var á rannsóknarstofu. Þátttakendur með annan undirliggjandi sjúkdóm sem var í klínísku jafnvægi voru teknir inn, sem og þátttakendur með HIV-sýkingu sem var undir góðri stjórn.

Skráningu fullorðinna lauk í febrúar 2021. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 24 mánuði eftir síðari skammtinn til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19. Eftir söfnun nægilegra öryggisgagna til að styðja umsókn um markaðsleyfi með skilyrtu samþykki, var þeim sem upphaflega fengu lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem upphaflega fengu Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun“). Öllum þátttakendum var boðið að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (vísað til sem greiningarþýði m.t.t. verkunar [Per-Protocol Efficacy (PP-EFF)] samkvæmt rannsóknaráætlun) tók til 24.784 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n = 16.898) eða lyfleysu (n = 7.886), fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, miðgildi 21 dagar [IQR 21-23], á bilinu 20-60), höfðu engin útilokandi frávík samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegireiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 47 ár (á bilinu: 18 til 95 ár); 88% (n = 14.908) voru 18 til 64 ára og 12% (n = 1.990) voru 65 ára og eldri; 48% voru konur; 94% voru frá Bandaríkjunum og 6% voru frá Mexíkó; 76% voru hvítir, 11% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, 6% voru ameríkumenn af indíánauppruna (þ.m.t.

frumbyggjar Ameríku) eða frumbyggjar Alaska, og 4% voru asískir; 22% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku. Að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdómur eða eiginleiki vegna lífshátta, sem tengist aukinni hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi, var til staðar hjá 16.100 (95%) þátttakendum. Undirliggjandi sjúkdómar voru: offita (líkamsþyngdarstuðull [body mass index, BMI]) ≥ 30 kg/m²; langvinnur lungnasjúkdómur; sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdómur; langvinnur nýrnasjúkdómur og HIV-veirusýking. Aðrir áhættuþættir voru aldur ≥ 65 ár (með eða án undirliggjandi sjúkdóma) eða aldur < 65 ár með undirliggjandi sjúkdómum og/eða aðstæður á heimili eða í vinnu þar sem þekkt og tíð útsetning var fyrir SARS-CoV-2 eða mjög mikið þéttbýli.

COVID-19 tilvik voru staðfest með PCR-prófi (polymerase chain reaction, PCR) á miðlægri rannsóknarstofu. Verkun bóluefnisins er sett fram í töflu 2.

Tafla 2: Verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst allt frá 7 dögum eftir síðari bólusetningu¹ - PP-EFF greiningarþýði; rannsókn 2019nCoV-301

Undirhópur	Nuvaxovid			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% CI)
	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ²	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einst aklingum ²	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ³	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ²	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þátttakendur	16.880	18 (0,1)	3,36	7.814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Verkun bóluefnis metin hjá þátttakendum án meiriháttar frávíka frá rannsóknaráætlun, sem hafa engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi og hafa ekki yfirstandandi SARS-CoV-2 sýkingu, sem staðfest var á rannsóknarstofu, með upphaf einkenna allt að 6 dögum eftir síðari skammtinn, og sem hafa fengið alla ávísaða skammta rannsóknarbóluefnisins.

² Meðaltal nýgengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

³ Samkvæmt log-línulegu líkani af nýgengistíðni fyrir PCR-staðfesta COVID-19 sýkingu, með því að nota Poisson aðhvarf með lagskiptingu m.t.t. meðferðarhópa og aldurs sem fóst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni, þar sem verkun bóluefnis = $100 \times (1 - \text{hlutfallsleg áhætta})$ (Zou 2004).

⁴ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) $> 30\%$ í áætluðu aðalstaðfestingargreiningunni.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því sjö dögum eftir skammt 2 var 91,53% (95% öryggisbil: 83,31; 95,70). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 16.880 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 4 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 7.886 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum sýndi að mat á verkunarpunktum var svipað hjá körlum og konum og hjá mismunandi kynþáttum og á milli þátttakenda með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi. Enginn mikilvægur munur var á heildarverkun bóluefnisins hjá þeim þátttakendum sem voru í aukinni hættu á alvarlegum COVID-19, þar með talið þeim sem voru með 1 eða fleiri undirliggjandi sjúkdóm sem eykur líkurnar á alvarlegum COVID-19 (t.d. BMI ≥ 30 kg/m², langvinnan lungnasjúkdóm, sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdóm og langvinnan nýrnasjúkdóm).

Niðurstöður um verkun endurspegla skráningu í rannsóknina á tímabili þegar stofnar sem skilgreindir voru sem varhugaverð afbrigði (Variants of Concern) eða afbrigði sem fylgst er með (Variants Being Monitored) voru aðallega að ganga í löndunum tveimur (Bandaríkjunum og Mexíkó) þar sem rannsóknin var gerð. Raðgreiningargögn lágu fyrir hjá 70 af 90 endapunktstilvikum (78%). Af þeim voru 54 af 70 (77%) greind sem varhugaverð afbrigði eða afbrigði sem fylgst er með. Algengustu varhugaverðu afbrigðin/afbrigðin sem fylgst er með voru Alfa í 52/90 tilvikum (58%), beta (2/90, 2%) gamma (3/90, 3%), jóta í 9/90 tilvikum (10%), og epsilon (19/90, 21%).

Verkun hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára

Mat á verkun og ónæmingargetu Nuvaxovid hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára fór fram í Bandaríkjunum í yfirstandandi útvíkkaðri rannsókn fyrir börn af 3. stigs fjölsetra, slembiröðuðu, blinduðu (observer-blinded), samanburðarrannsókninni 2019nCoV-301. Alls var 1.799 þátttakendum

raðað í hlutfallinu 2:1 til að fá tvo skammta af Nuvaxovid (n=1.205) eða lyfleysu (n=594) með inndælingu í vöðva með 21 dags millibili, en þeir skipuðu verkunarþýðið samkvæmt rannsóknaráætlun. Þátttakendur með staðfest smit eða fyrra smit SARSCoV-2 við slembiröðun í rannsóknina voru ekki teknir með í aðalgreiningu m.t.t. verkunar.

Inntöku unglunga var lokið í júní 2021. Fylgst var með þátttakendum í allt að 24 mánuði eftir seinni skammt fyrir mat á öryggi, verkun og ónæmingargetu gegn COVID-19. Eftir 60 daga öryggiseftirfylgnitímabil var unglingunum sem fengu upphaflega lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem fengu upphaflega Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun“). Öllum þátttakendum var boðið tækifæri til að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

COVID 19 var skilgreint sem fyrsta atvik af PCR staðfestum, vægum, miðlungs eða alvarlegum COVID-19 með að minnsta kosti eitt eða fleiri fyrirfram skilgreind sjúkdómseinkenni innan sérhvers alvarleikaflokks. Vægur COVID-19 var skilgreindur sem hiti, nýtilkominn hósti eða a.m.k. 2 önnur COVID-19 einkenni til viðbótar.

Það voru 20 tilvik af PCR-staðfestum vægum COVID-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5%], lyfleysa, n=14 [2,4%]) sem leiddu til punktmats á verkun sem var 79,5% (95% öryggisbil: 46,8%, 92,1%).

Á tíma þessarar greiningar, var Delta (B.1.617.2 og AY línur) afbrigðið áhyggjuefni (variant of concern, VOC), það afbrigði sem var ráðandi í Bandaríkjunum og var til staðar í öllum þeim tilfellum þar sem raðgreiningargögn liggja fyrir (11/20, 55%).

Ónæmingargeta hjá unglingum 12 til 17 ára

Greining á hlutleysandi mótefnasvörun við SARS-CoV-2 14 dögum eftir skammt 2 (Dagur 35) var framkvæmd hjá unglingum sem tóku þátt og voru sermineikvæðir fyrir anti SARS-CoV 2 kjarnprótíni (nucleoprotein, NP) og PCR-neikvæðir í upphafi rannsóknar. Hlutleysandi mótefnasvörun var borin saman við tilkynnta mótefnasvörun í sermineikvæðum/PCR-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til og með 25 ára úr aðalrannsókninni hjá fullorðnum (Greiningarsett á ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (Per Protocol Immunogenicity, PP-IMM)) eins og kemur fram í töflu 3. Eftirfarandi þrjú skilyrði urðu að vera uppfyllt fyrir jafngildi: lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMT) (GMT 12 til og með 17 ára/GMT 18 til og með 25 ára) >0,67; punktmatt fyrir GMT hlutfall $\geq 0,82$, og lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir mismun á tíðni mótefnamyndunar (SCR) (SCR 12 til og með 17 ára mínus SCR 18 til og með 25 ára) > -10%. Þessum jafngildisskilyrðum var náð.

Tafla 3 : Aðlagð hlutfall margfeldismeðaltals míkro-hlutleysingarprófs hlutleysandi mótefnatíttra fyrir SARS-CoV-2 S villigerð veiru á degi 35 í heild og sett fram eftir aldurshópi (PP-IMM Greiningarsett)¹

Próf	Tímamarkur	Útvíkkun fyrir börn (12 til og með 17 ára) N=390	Aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) N=416	12 til og með 17 ára samanborið við 18 til og með 25 ára
		GMT 95% CI ²	GMT 95% CI ²	GMR 95% CI ²
Míkro-hlutleysing (1/þynning)	Dagur 35 (14 dagar eftir skammt 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Skammstafanir: ANCOVA = greining á tvíveldissamstæðu; CI = öryggisbil; GMR = hlutfall GMT sem er skilgreint sem hlutfall af 2 GMT til samanburðar á 2 aldurshópum þýðis; GMT = margfeldismeðaltal títra; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; MN = Míkro-hlutleysandi; N = fjöldi þátttakanda í greiningarsetti í hverjum hluta rannsóknar þar sem ekki vantaði niðurstöður úr heimsóknum; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SARS-CoV-2 = alvarlegur bráður öndunarsjúkdómur kórónavírus 2.

¹ Taflan inniheldur aðeins þátttakendur í hópnum sem fékk virkt bóluefni.

² ANCOVA með aldurhóp sem aðaláhrif og grunnildi MN-prófs hlutleysandi mótefna sem skýribreytu var framkvæmd til að meta GMR. Einstök svörunargildi sem voru undir lægri magngreiningarmörkum voru skráð sem hálf lægri magngreiningarmörk.

³ Stendur fyrir (n1, n2) þýði skilgreint sem:

n1 = fjöldi þátttakanda í aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni

n2 = fjöldi þátttakanda í útvíkkaðri rannsókn fyrir börn (12 til og með 17 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni

Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Rannsókn 2 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá þátttakendum 18 til 84 ára, í Bretlandi. Við skráningu í rannsóknina var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára; 65 til 84 ára) til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, voru með krabbameinsgreiningu eða á meðferð við krabbameini, voru með sjálfsofnæmissjúkdóm/ástand, voru á langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða á meðferð með ónæmisglóblínum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði á síðastliðnum 90 dögum, voru með blæðingasjúkdóm eða á samfelldri meðferð með segavarnarlyfjum; höfðu sögu um ofnæmisviðbrögð og/eða bráðafnæmi, voru barnshafandi eða höfðu greinst með COVID-19 sem var staðfest á rannsóknarstofu. Þátttakendur með sjúkdóm í klínísku jafnvægi, sem er skilgreindur sem sjúkdómur sem þarfnast ekki verulegrar breytingar á meðferð eða sjúkrahúsinnlagnar vegna versunar, síðustu 4 vikurnar fyrir skráningu, voru teknir inn. Þátttakendur þekktu HIV-sýkingu í jafnvægi, lifrabólgu C veirusýkingu (HCV), eða lifrabólgu B veirusýkingu (HBV) voru ekki útilokaðir frá þátttöku.

Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 12 mánuði eftir grunnbólusetninguna til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 13.971 þátttakanda sem fékk annaðhvort Nuvaxovid (n=6.979) eða lyfleysu (n=6.992). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 eftir 21 dag að miðgildi (IQR 21-23), á bilinu 16-45, höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn (tafla 4).

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 56,0 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 72% (n=5.039) voru 18 til 64 ára og 28% (n=1.940) voru 65 til 84 ára; 49% voru konur; 95% voru hvítir; 3% voru asískir; <1% voru af ýmsum kynþáttum, <1% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, <1% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 45% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því 7 dögum eftir skammt 2 var 87,2% (95% öryggisbil: 78,1; 92,5). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 6.979 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 6 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 6.992 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Tafla 4: Greining á verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst að minnsta kosti 7 dögum eftir síðari bólusetningu - (PP-EFF þýði): Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Undirhópur	Nuvaxovid			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% öryggisbil)
	Þátttak endur N	COVID- 19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einsta klingum ¹	Þáttaken dur N	COVID- 19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ¹	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þátttakendur	6.979	15 (0,2)	9,47	6.992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}

Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum							
18 til 64 ára	5.039	13 (0,3)	18,86	5.042	108 (2,1)	158,12	88,1% (79,7; 94,9) ²
65 til 84 ára	1.940	2 (0,1) ²	7,08	1.950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Meðaltal nýggjstíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

² Samkvæmt Log-línulegu líkani af tilvikum með því að nota Poisson aðhvarf með lógaritmísku tengifalli (logarithmic link function), meðferðarhóp og lög (aldurshóp og samanlögð svæði) sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni (Zou 2004).

³ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30%, verkun hefur verið staðfest í bráðabirgðagreiningunni.

⁴ Samkvæmt Clopper-Pearson líkani (vegna fárra tilvika), 95% öryggisbil reiknað út með Clopper-Pearson nákvæmri tvíkostaaðferð (exact binomial method) aðlagðri að heildareftirlitstíma.

Þessar niðurstöður endurspeglar skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.1.7 (alfa) afbrigðið var að ganga í Bretlandi. Aðkenning alfa-afbrigðisins miðaðist við úrfellingu S-gens (S gene target failure) samkvæmt PCR-prófi. Niðurstöður fengust fyrir 118 af endapunktstilvikunum 131 (90%). Af þeim voru 80 af 118 (68%) greind sem alfa-afbrigðið og voru hin tilvikin skilgreind sem önnur en alfa (non-Alpha).

Viðbótarannsókn á samtímis gjöf viðurkennds bóluefnis við árstíðabundinni inflúensu

Alls fengu 429 þátttakendur samtímis bólusetningu með óvirkjuðum inflúensubóluefnum við árstíðabundinni inflúensu; 217 þátttakendur í viðbótarannsókninni fengu Nuvaxovid og 212 fengu lyfleysu. Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu m.t.t. ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol immunogenicity, PP-IMM) fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid (n=190) var miðgildi aldurs 40 ár (á bilinu: 22 til 70 ár); 94% (n=178) voru 18 til 64 ára og 6% (n=12) voru 65 til 84 ára; 43% voru konur; 86% voru hvítir; 14% voru af blönduðum kynþáttum eða þjóðernislegum minnihlutahópum og 27% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm. Samtímis gjöf leiddi ekki til neinnar breytingar á ónæmissvörun við inflúensubóluefninu, mældu með rauðkornakekkjunarprófi (hemagglutination inhibition, HAI). Mótefnasvörun við Nuvaxovid minnkaði um 30% þegar hún var metin með and-gadda IgG prófi og var tíðni mótefnamyndunar svipuð og hjá þátttakendum sem fengu ekki inflúensubóluefni samhliða, sjá kafla 4.5 og kafla 4.8.

Rannsókn 3 (2019nCoV-501)

Rannsókn 3 var rannsókn á stigi 2a/b. Rannsóknin er fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð er hjá HIV-neikvæðum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem eru með HIV, á aldrinum 18 til 64 ára, í Suður-Afríku. Einstaklingarnir sem eru með HIV voru í lækisfræðilega stöðugu ástandi (án tækifærissýkinga), á mjög virkri og stöðugri andréttróveirumeðferð og voru með HIV-1 veirumagn í blóði <1.000 eintök/ml.

Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 2.769 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n=1.413) eða lyfleysu (n=1.356). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, höfðu engin útilokandi frávík samkvæmt rannsóknaráætlun og sýndu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 28 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 39% voru konur; 94% voru svartir/ameríkumenn af afrískum uppruna; 5% voru hvítir; 3% voru af ýmsum kynþáttum, 1% voru asískir og <2% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 5,4% voru HIV-jákvæðir.

Alls 168 tilvik af vægum, miðlungsmiklum eða alvarlegum COVID-19 með einkennum, hjá fullorðnum þátttakendum sem höfðu engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi rannsóknar, voru tekin saman til fullnaðargreiningar (PP-EFF greiningarþýði) á aðalendapunkti verkunar og voru

57 (4,0%) tilvik hjá þeim sem fengu Nuvaxovid samanborið við 111 (8,2%) tilvik hjá þeim sem fengu lyfleysu. Niðurstaðan fyrir verkun Nuvaxovid bóluefnisins var 50,7% (95% öryggisbil: 32,8; 63,9).

Þessar niðurstöður endurspeгла skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.351 (beta) afbrigðið var að ganga í Suður-Afríku.

Örvunarskammtur

Ónæmingargeta í þátttakendum frá 18 ára og eldri

Rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2

Öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var gefin með stökum örvunarskammti (rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2) hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum frá 18 til 84 ára gömlum sem voru sermisneikvæðir gegn SARS-CoV-2 við grunnildi. 254 þátttakendur í heild (heildargreiningarhópur) fengu tvo skammta af Nuvaxovid (0,5 ml, 5 míkrogrömm með 3 vikna millibili) í grunnbólusetningu. Undirhópur 104 þátttakenda fékk örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Einn skammtur af örvunarskammti framkallaði u.þ.b. 84,8-falda aukningu á hlutleysandi mótefni frá margfeldismeðaltali títra sem nam 68,3 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 189) í margfeldismeðaltal títra sem nam 5.834,3 eftir örvunarskammt (dagur 217) og u.þ.b. 6,8-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir skammt 2) sem nam 855,2.

Rannsókn 2019nCoV-501

Í rannsókn 3, 2b/b stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded) samanburðarrannsókn með lyfleysu voru öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts metin hjá heilbrigðum HIV-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem eru með HIV og eru í læknisfræðilega stöðugu ástandi 18 til 64 ára sem voru sermisneikvæðir fyrir SARS-CoV2 við grunnildi. Alls fengu 1.169 þátttakendur (PP-IMM greiningarhópur) örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar með Nuvaxovid (dagur 201). Sýnt var fram á u.þ.b. 52,2-falda aukningu á hlutleysandi mótefnum frá margfeldismeðaltali títra sem nam 69 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 201) í margfeldismeðaltal títra sem nam 3.603 eftir örvunarskammt (dagur 236) og u.þ.b. 5,2-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir 2. skammtinn) sem nam 690.

Öryggi og ónæmingargeta COVID-19 bóluefna sem voru gefin sem örvunarskammtar eftir lok grunnbólusetningar með öðru COVID-19 bóluefni bóluefni voru metin í óháðri rannsókn í Bretlandi.

Í óháðu, fjölsetra, slembiraðaðri 2. stigs samanburðarrannsókn að frumkvæði rannsóknaraðila (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) var rannsökuð ónæmingargeta örvunarskammts hjá fullorðnum 30 ára og eldri án forsögu um SARS-CoV-2 veirusýkingu sem staðfest hafði verið af rannsóknarstofu. Nuvaxovid var gefið að minnsta kosti 70 dögum eftir að ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) grunnbólusetningu lauk eða að minnsta kosti 84 dögum eftir að BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) grunnbólusetningu lauk. Hlutleysandi mótefnistítrar sem mældir voru með villigerðarmælingu voru metnir 28 dögum eftir örvunarskammt. Hjá hópnum sem fékk Nuvaxovid fengu 115 þátttakendur tveggja skammta grunnbólusetningu með ChAdOx1 nCov-19 og 114 þátttakendur fengu tveggja skammta grunnbólusetningu með BNT162b2, áður en þeir fengu einn örvunarskammt (0,5 ml) af Nuvaxovid. Nuvaxovidi sýndi örvandi ónæmissvörun burtséð frá því hvaða bóluefni var notað í grunnbólusetningunni.

Örvunarskammtur hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára

Virgni örvunarskammta af Nuvaxovid hjá unglingum 12 til 17 ára er dregin af gögnum sem safnað var um örvunarskammta af bóluefninu hjá fullorðnum í rannsóknum 2019nCoV-101 og 2019nCoV-501, þar sem sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid framkallar sambærilega ónæmissvörun og virkni eftir grunnbólusetninguna hjá unglingum eins og hjá fullorðnum og hæfni til að auka ónæmissvörun af völdum bóluefnis kom fram hjá fullorðnum.

Aldraðir

Nuvaxovid var metið hjá einstaklingum á aldrinum 18 ára og eldri. Samræmi var í verkun Nuvaxovid hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri einstaklingum (18 til 64 ára) fyrir grunnbólusetninguna.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Nuvaxovid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni voru gerðar *in vitro* með Matrix-M ónæmisglæðinum. Sýnt var fram á að ónæmisglæðirinn hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Ekki er búist við krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun var gerð á kvenkyns rottum sem fengu fjóra 5 míkrogramma skammta í vöðva (tvo fyrir þörun og tvo á meðgöngu) af SARS-CoV-2 rS próteini (um það bil 200-faldan 5 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd) ásamt 10 míkrogrömmum af Matrix-M ónæmisglæði (um það bil 40-faldan 50 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd). Engar aukaverkanir tengdar bóluefninu höfðu komið fram, á frjósemi, meðgöngu/mjólkurmyndun eða þroska fósturvísis/fósturs eða afkvæma, eftir 21 dag frá goti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

Ónæmisglæðir (Matrix-M)

Kólesteról
Fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
Kalíumtvívetnisfosfat
Kalíumklóríð
Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

Sjá einnig kafla 2 um ónæmisglæði.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynna það.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

9 mánuðir við 2°C til 8°C, varið gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid bóluefni er stöðugt í allt að 12 klukkustundir við 25°C. Geymsla við 25°C er ekki ráðlögð, hvorki til geymslu né flutnings en getur verið leiðbeinandi fyrir ákvarðanir um notkun ef um tímabundin hitafrávik er að ræða á 9 mánaða geymslutímabilinu við 2°C til 8°C.

Rofið hettuglas

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 12 klukkustundir við 2°C til 8°C eða 6 klukkustundir við stofuhita (hámark 25°C) frá þeim tíma sem fyrstu nálinni er stungið í hettuglasið fram að gjöf bóluefnisins.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota bóluefnið strax eftir að hettuglasið er rofið (fyrsta nálarstunga). Ef bóluefnið er ekki notað strax eru geymslutímar og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og ætti ekki að geyma í meira en 12 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 6 klukkustundir við stofuhita (hámark 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Fjölskammta hettuglas

5 skammta hettuglas

2,5 ml af ördreiflu í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og álinnsigli með bláu smelluloki úr plasti.

Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml hver.

Pakkningastærð: 2 fjölskammta hettuglös eða 10 fjölskammta hettuglös.

10 skammta hettuglas

5 ml af ördreiflu í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og álinnsigli með bláu smelluloki úr plasti.

Hvert hettuglas inniheldur 10 skammta sem eru 0,5 ml hver.

Pakkningastærð: 2 fjölskammta hettuglös eða 10 fjölskammta hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal órofið bóluefni við 2°C til 8°C og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka hettuglasið með bóluefninu úr öskjunni í kælinum.
- Skráið dagsetningu og tímasetningu förgunar á merkimiðann á hettuglasinu. Notið innan 12 klukkustunda frá fyrstu ástungu.

Skoðið hettuglasið

- Hvirflið fjölskammta hettuglasinu varlega áður en og á milli þess sem hver skammtur er dreginn upp. Má ekki hrista.
- Hvert fjölskammta hettuglas inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítillega ópallýsandi ördreifur án sýnilegra agna.
- Skoðið innihald hettuglassins til að athuga hvort sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.

Gefið bóluefnið

- Hvert hettuglas inniheldur umframmagn til þess að tryggja að hægt sé að draga upp hámarksfjöldann, 5 skammta (hettuglas með 2,5 ml) eða 10 skammta (hettuglas með 5 ml) sem eru 0,5 ml hver.
- Draga skal hvern 0,5 ml skammt upp með sæfðri nál í sæfða sprautu og gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva á upphandlegg.
 - Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.
 - Ekki blanda saman umfram bóluefni úr fleiri hettuglösum.

Geymsla eftir fyrstu nálarstungu

- Geymið rofið hettuglas við 2°C til 8°C í allt að 12 klukkustundir eða við stofuhita (hámark 25°C) í allt að 6 klukkustundir eftir fyrstu ástungu, sjá kafla 6.3.

Fargið

- *Fargið* bóluefninu ef það er ekki notað innan 12 klukkustunda þegar það er geymt við 2°C til 8°C eða innan 6 klukkustunda ef það er geymt við stofuhita eftir fyrstu nálarstungu í hettuglasið, sjá kafla 6.3.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/001	10 fjölskammta hettuglös (10 skammtar í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/002	10 fjölskammta hettuglös (5 skammtar í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/003	2 fjölskammta hettuglös (10 skammtar í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/004	2 fjölskammta hettuglös (5 skammtar í hverju hettuglasi)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2021
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 3. október 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid XBB.1.5 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. INNIHALDSLÝSING

Þetta eru stakskammta hettuglös eða fjölskammta hettuglös.

Eitt stakskammta hettuglas inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml, sjá kafla 6.5.

Eitt fjölskammta hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml í hverju hettuglasi, sjá kafla 6.5.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) gaddapróteininu* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

Ónæmisglæðir Matrix-M í hverjum 0,5 ml skammti: Hluti-A (42,5 míkrogrömm) og hluti-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti.

* framleiddur með raðbrigðaerfðatækni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýrafrumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreifa (stungulyf).

Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillaga ópallýsandi (sýrustig 7,2).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nuvaxovid XBB.1.5 er ætlað til virkrar bólusetningar til að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum sem eru 12 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nuvaxovid XBB.1.5 er gefið í vöðva sem stakur skammtur (0,5 ml) fyrir einstaklinga 12 ára og eldri, óháð fyrri bólusetningu.

Einstaklingum sem hafa verið bólusettir áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid XBB 1.5 a.m.k. 3 mánuðum eftir að þeir fengu síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Ónæmisbældir einstaklingar

Gefa má alvarlega ónæmisbældum einstaklingum viðbótarskammt í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi fyrir sig, sjá kafla 4.4.

Börn

Öryggi og verkun Nuvaxovid XBB.1.5 fyrir börn yngri en 12 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 65 ára.

Lyfjagjöf

Nuvaxovid XBB.1.5 er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg.

Ekki má dæla bóluefninu í æð, undir húð eða í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið eru taldar upp í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun bóluefnisins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Bráðaofnæmistilvik hafa verið tilkynnt af völdum Nuvaxovid. Viðeigandi læknismeðferð og -eftirlit skal alltaf vera aðgengilegt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Mælt er með nánú eftirliti í að minnsta kosti 15 mínútur eftir bólusetningu. Ekki má gefa þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi eftir fyrri skammt af Nuvaxovid annan skammt af bóluefninu.

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hætta er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu með Nuvaxovid. Þetta getur komið fram innan örfárra daga eftir bólusetningu og hefur yfirleitt komið fram innan 14 daga, sjá kafla 4.8.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að framvinda hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu sé ekki frábrugðin því sem gerist með hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu almennt.

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að vera vakandi fyrir einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Ráðleggja skal bólusetnum (þ.m.t. foreldrum eða umönnunaraðilum) að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu svo sem (bráðan og viðvarandi) brjóstverk, mæði eða hjartsláttarónot eftir bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu fylgja viðeigandi leiðbeiningum og/eða ráðfæra sig við sérfræðilækna til að greina og meðhöndla þessa sjúkdóma.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, svo sem æðavíkkunaryfirlið og oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn svörun við nálarstungu. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirliðs.

Yfirstandandi veikindi

Fresta verður bólusetningu hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að seinka bólusetningu vegna minniháttar sýkingar og/eða lítilsháttar hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva skal gefa bóluefnið með varúð hjá einstaklingum sem eru á segavarnandi meðferð og þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhvern blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrasýki) vegna þess að blæðing eða mar getur komið fyrir eftir gjöf bóluefnisins í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hafa verið metin hjá takmörkuðum fjölda ónæmisbældra einstaklinga. Verkun Nuvaxovid XBB.1.5 getur verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Tímalengd verndar

Tímalengd verndarinnar sem bóluefnið veitir er ekki þekkt vegna þess að ennþá er verið að ákvarða hana í yfirstandandi klínískum rannsóknum.

Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Ekki er víst að einstaklingar fái fulla vörn fyrr en 7 dögum eftir bólusetninguna. Eins og við á um öll bóluefni veitir Nuvaxovid XBB.1.5 ef til vill ekki vernd hjá öllum sem fá bóluefnið.

Hjálparefni

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og óvirkjaðra influensubóluefna hefur verið metin hjá takmörkuðum fjölda þátttakenda í klínískri viðbótarrannsókn, sem gerð var í könnunarskyni (exploratory clinical trial sub-study), sjá kafla 4.8 og kafla 5.1.

Svörun við SARS-CoV-2 m.t.t. mótefnabindingar, var minni þegar Nuvaxovid var gefið samhliða óvirkjuðu influensubóluefni. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á gjöf Nuvaxovid XBB.1.5 samhliða öðrum bóluefnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun Nuvaxovid hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu, sjá kafla 5.3.

Eingöngu skal íhuga notkun Nuvaxovid XBB.1.5 á meðgöngu þegar mögulegur ávinningur vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir móðurina og fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Nuvaxovid XBB.1.5 skilst út í brjóstamjólk.

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti þar sem altæk útsetning Nuvaxovid XBB.1.5 hjá konum með barn á brjósti er óveruleg.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eiturvekana á æxlun, sjá kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nuvaxovid XBB.1.5 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hinsvegar geta sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 haft áhrif tímabundin á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)

Samantekt á öryggi eftir grunnbólusetningu

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar eftir gjöf á Nuvaxovid skammti við grunnbólusetningu voru eymsli á stungustað (75%), verkur á stungustað (62%), þreyta (53%), vöðvaverkir (51%), höfuðverkur (50%), lasleiki (41%), liðverkir (24%), og ógleði eða uppköst (14%). Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Á heildina litið var tíðni aukaverkana hærri hjá yngri aldurshópum: hjá fullorðnum á aldrinum 18 til allt að 65 ára en hjá þeim sem voru 65 ára og eldri.

Algengara var að staðbundnar og altækar aukaverkanir væru tilkynntar eftir skammt 2 en skammt 1.

Eftir samhliða gjöf með bóluefni gegn árstíðabundinni influensu hefur verið tilkynnt um hærri tíðni staðbundinna aukaverkana á stungustað Nuvaxovid (70,1% eftir skammt 1 og 85,0% eftir skammt 2) og almennra aukaverkana (60,1% eftir skammt 1 og 69,7% eftir skammt 2).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi Nuvaxovid hjá unglingum var metið með milligreiningu á útvíkkaðri rannsókn fyrir börn á yfirstandandi 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu (Rannsókn 2019nCoV-301). Öryggisgögnum var safnað hjá 2.232 þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára, með og án vísbendinga um fyrra SARS-CoV-2 smit, í Bandaríkjunum sem höfðu fengið

a.m.k. einn skammt af Nuvaxovid (n=1.487) eða lyfleysu (n=745). Lýðfræðilegir eiginleikar voru svipaðir meðal þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (71%), verkur á stungustað (67%), höfuðverkur (63%), vöðvaverkir (57%), þreyta (54%), lasleiki (43%), ógleði eða uppköst (23%), liðverkir (19%), og hiti (17%). Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Samantekt á öryggi eftir örvunarskammt

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá þátttakendum sem fengu örvunarskammt af Nuvaxovid eftir tveggja skammta grunnbólusetninguna voru eymsli á stungustað (73%), verkur á stungustað (61%), þreyta (53%), vöðvaverkir (52%), höfuðverkur (46%), lasleiki (41%), og liðverkir (26%).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í milligreiningu á yfirstandandi 3. stigs rannsókn (rannsókn 2019nCoV-301). Alls fengu 1.499 þátttakendur örvunarskammt um það bil 9 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Undirhópur 220 þátttakenda sem fengu örvunarskammtinn var metinn fyrir aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með og komu fram innan 7 daga eftir örvunarskammtinn (Ad Hoc Booster Safety Analysis Set), af þeim luku 190 við rafrænu dagbókina.

Aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með höfðu hærri tíðni og voru alvarlegri hjá unglingum samanborið við fullorðna. Algengustu aukaverkanirnar sem fylgst var sérstaklega með voru eymsli á stungustað (72%), höfuðverkur (68%), þreyta (66%), verkur á stungustað (64%), vöðvaverkir (62%), lasleiki (47%) og ógleði/uppköst (26%) vörðu að miðgildi 1 til 2 daga eftir bólusetningu. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá þátttakendum frá því að örvunarskammturinn var gefinn þar til 28 dögum eftir gjöf.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Omicron-aðlagð Nuvaxovid)

Dregin er ályktun um öryggi Nuvaxovid XBB.1.5 út frá öryggisupplýsingum um Nuvaxovid-bóluefnið (upprunalegt, Wuhan-stofn) og öryggisupplýsingum aðlagða Omicron BA.5 bóluefnisins.

Örvunarskammtur af Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 og tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefninu var metinn í yfirstandandi 3. stigs rannsókn hjá þátttakendum 18 ára og eldri (2019nCoV-311 2. hluti). Í þessari rannsókn fékk 251 þátttakandi örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), 254 fengu örvunarskammt af eingildu Omicron BA.5 og 259 þátttakendur fengu örvunarskammt af Nuvaxovid tvígildu upprunalegt/Omicron BA.5. Miðgildi eftirfylgnitíma eftir bólusetningu með upprunalega örvunarskammtinum var 48 dagar fram til lokadags gagnasöfnunar hinn 31. maí 2023.

Heildaröryggissniðið fyrir Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5 örvunarskammtana var áþekkt því sem sést hefur eftir örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn). Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (> 50%), verkur á stungustað (> 30%), þreyta (> 30%), höfuðverkur (> 20%), vöðvaverkir (> 20%) og lasleiki (> 10%). Engar nýjar aukaverkanir komu fram vegna örvunarskammta af Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5. Í 2. hluta rannsóknarinnar 2019nCov-311 var tíðni aukaverkanatilvika sem bóluefni olli, jafnt staðbundin og altæk, hærri hjá konum en körlum fyrir öll bóluefni sem prófuð voru.

Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram, byggja tíðniflokkar á öryggi Nuvaxovid samkvæmt gögnum úr fimm klínískum rannsóknum með samtals 30.070 þátttakendum, 18 ára og eldri, sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tveggja skammta grunnbólusetningu með Nuvaxovid (miðgildi eftirfylgni voru 84 dagar eftir seinni skammt) og einni klínískri rannsókn þar sem 13.354 þátttakendur fengu örvunarskammt af bóluefninu að minnsta kosti 6 mánuðum eftir tveggja skammta grunnbólusetningu (miðgildi 11 mánuðir liðu á milli lok grunnbólusetningar og örvunarskammtsins).

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$);

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$);

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$);

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu á Nuvaxovid hjá einstaklingum 12 ára og eldri

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Blóð og eitlar			Eitlastækkarir		
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmi
Taugakerfi	Höfuðverkur				Náladofi Tilfinningavannæmi
Hjarta					Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
Æðar			Háþrýstingur ^d		
Meltingarfæri	Ógleði eða uppköst ^a				
Húð og undirhúð			Útbrot Roðapöt Kláði Ofsakláði		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir ^a Liðverkir ^a				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Eymsli á stungustað ^a Verkur á stungustað ^a Þreyta ^a Lasleiki ^{a,b}	Roði á stungustað ^{a,c} Þroti á stungustað ^a Hiti ^e Verkur í útlím	Kláði á stungustað Kuldahrollur	Hiti á stungustað	

a Tíðni þessara aukaverkana var hærri eftir síðari skammtinn.

b Þetta hugtak fól einnig í sér aukaverkanir tilkynntar sem influensulík veikindi.

c Þetta hugtak felur í sér bæði roða á stungustað og roðapöt á stungustað (algengar).

d Ekki var tilkynnt um háþrýsting hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára í klínísku rannsókninni.

e Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðan á klínísku rannsóknunum stóð sást augin tíðni háþrýstings í kjölfar bólusetningar með Nuvaxovid (n=46; 1,0%) í samanburði við lyfleysu (n=22; 0,6%), hjá eldri einstaklingum, á fyrstu 3 dögum eftir bólusetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#) og tiltaka lotunúmer ef það liggur fyrir.

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá tilvikum um ofskömmtnun. Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa eftirlit með lífsmörkum og mælt er með mögulegri meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, undireining próteins, ATC-flokkur: J07BN04

Verkunarháttur

Nuvaxovid XBB.1.5 er gert úr hreinsuðu SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 raðbrigða gadda(S)próteini í fullri lengd sem er læst í samrunalögun sinni (prefusion conformation). Viðbót saponín-grundvallaðs Matrix-M ónæmisglæðis auðveldar virkjun frumnanna í ósértæka ónæmiskerfinu, sem eykur mögnun S-prótein-sértækra ónæmissvörunar. Þessir tveir þættir í bóluefninu kalla fram B- og T-frumu ónæmissvörun við S-próteininu, þ.m.t. hlutleysandi mótefni, sem geta lagt sitt af mörkum til verndar gegn COVID-19.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Omicron-aðlagð Nuvaxovid)

Dregin er ályktun um verkun Nuvaxovid XBB.1.5 út frá upplýsingum um verkun Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) bóluefnisins og upplýsingum um ónæmissvörun aðlagða bóluefnisins sem byggir á Omicron BA.5 stofninum.

Í rannsókn 2019nCoV-311 2. hluti fengu samtals 694 þátttakendur 18 ára og eldri, sem voru metnir með tilliti til ónæmissvörunar og höfðu áður fengið 3 eða fleiri skammta af Pfizer-BioNTech COVID-19 bóluefninu eða Moderna COVID-19 bóluefninu, eitt af eftirfarandi sem örvunarskammt: Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefnið eða Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron B.5 bóluefnið. Örvunarskammtarnir voru gefnir að miðgildi 11 – 13 mánuðum eftir síðustu bólusetningu, í sömu röð. Hlutföll margfeldismeðaltala (GMRs) og sermissvörunarhraði voru metin 1 mánuði eftir bólusetningu.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á yfirburði með tilliti til magns gerviveiruhlutleysandi mótefnatíttra (ID₅₀) og að verkun sé ekki lakari með tilliti til sermissvörunarhraða ónæmissvörunar gegn Omicron BA.5 sem framkallað var með skammti af Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefninu miðað við svörun sem kom fram með skammti af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og til að meta að verkun sé ekki lakari með tilliti

til magns ID₅₀ fyrir upprunalega SAR-CoV-2 stofninn fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið samanborið við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn).

Sýnt var fram á yfirburði ID₅₀ gegn Omicron BA.5 fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) voru > 1. Sýnt var fram á að verkun ID₅₀ gegn hinu upprunalega fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var ekki lakari, þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals voru > 0,67.

Sýnt var fram á að sermissvörunarhraði Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnisins við Omicron BA.5 afbrigðinu miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var ekki lakari þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir mun á hlutfalli þátttakenda með sermissvörun var > - 5%. Sjá frekari upplýsingar í töflu 2.

Meðal könnunargreininga á ónæmisgetu var mat á GMT-hlutfalli ID₅₀ og muninum á sermissvörunarhraða fyrir Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefnið samanborið við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn). GMT hlutfallið eftir örvunarskammt með Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5 bóluefni samanborið við örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var 2,5 (tvíhliða 95% öryggisbil: 2,10; 2,94). Munurinn á sermissvörunarhraða milli örvunarskammts með Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefninu og örvunarskammts með Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var 33,2% (tvíhliða 95% öryggisbil: 25,4%; 40,7%). Þó þessi viðbrögð hafi ekki verið metin formlega hefðu þau uppfyllt þrjú árangursskilyrði rannsóknarinnar.

Tafla 2: Gerviveiruhlutleysandi mótefnatútrar (ID₅₀) Omicron BA.5 og Wuhan og sermissvörunarhraði eftir bólusetningu með örvunarskömmum með Nuvaxovid eingildu BA.5 bóluefni, Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og Nuvaxovid tvígildu upprunalega/Omicron BA.5 bóluefni – hlutmengi prófunar á PP gerviveiruhlutleysingu; Rannsókn 2019nCoV-311 2. hluti.

Breytur	Þátttakendur ≥ 18 ára					
	Nuvaxovid eingildt Omicron BA.5	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)	Nuvaxovid tvígilt upprunalegt/Omicron BA.5	Tvígilda á móti upprunalega Uppfylling prófunar á tilgátu	Eingilda Omicron BA.5 á mót upprunalega	Eingilda Omicron BA.5 á móti tvígilda
Gerviveiruhlutleysing Omicron BA.5						
Upphafsgildi ¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
95% öryggisbil ²	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6			
Dagur 28						
n1	235	227	231	GMTR, skilyrði fyrir yfirburðum LB 95% öryggisbil > 1,0		
Aðlagð GMT ³	1.279,1	515,1	1.017,8	2,0 JÁ	2,5 NT	1,3 NT
95% öryggisbil ²	1.119,7; 1.461,1	450,4; 589,0	891,0; 1.162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50
GMFR miðað við dag 0	4,4	1,8	3,6			

Breytur	Þátttakendur ≥ 18 ára					
	Nuvaxovid eingildt Omicron BA.5	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)	Nuvaxovid tvígilt upprunalegt/Omicron BA.5	Tvígilda á móti upprunalega Uppfylling prófunar á tilgátu	Eingilda Omicron BA.5 á mót upprunalega	Eingilda Omicron BA.5 á móti tvígilda
95% öryggisbil ²	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Munur á SRR ⁶ , skilyrði fyrir jafngildi LB 95% öryggisbil > -5%		
SRR ≥ 4 -föld aukning, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 JÁ	33,2 NT	5,7 NT
95% CI ⁵	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
Hlutleysing á gerviveiru (upprunalegt, Wuhan)						
Upphafsgildi¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1.355,4	1.259,7	1.222,1			
95% öryggisbil ²	1.141,7; 1.609,2	1.044,1; 1.519,8	1.024,5; 1.457,9			
Dagur 28						
n1	236	227	231	GMTR, skilyrði fyrir jafngildi LB 95% öryggisbil > 0,67		
Aðlagð GMT ³	2.010,2	2.205,6	2.211,1	1,0 JÁ	0,9	0,9
95% öryggisbil ²	1.766,6; 2.310,1	1.926,4; 2.525,1	1.932,9; 2.529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09
GMFR miðað við dag 0	1,6	1,9	1,9			
95% öryggisbil ²	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Munur á SRR ⁶		
SRR ≥ 4 -föld aukning, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95% öryggisbil ⁵	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Skammstafanir: CI = öryggisbil; GMFR = margfeldismeðaltal hækkunar; GMT = margfeldismeðaltal títra; GMTR = hlutfall margfeldismeðaltal títra; ID₅₀ = 50% hamlandi þynning; LB = lægri mörk; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; n1 = fjöldi þátttakenda í prófssértæka PP-IMM greiningarsettinu í hverri heimsókn og vantaði ekki gögn fyrir; n2 = fjöldi þátttakenda í prófssértæka PP-IMM greiningarsettinu sem vantaði ekki gögn fyrir, bæði á degi 0 og degi 28; n3 = fjöldi þátttakenda sem tilkynnti ≥ 4 -falda aukningu með hlutföllum reiknuðum út frá n2 sem nefnara; NT = ekki prófað; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SRR = sermissvörunarhraði.

¹ Upphafsgildi var skilgreint sem síðasta mat sem vantaði ekki áður en örvunarbólusetning fór fram.

² 95% öryggisbilin fyrir GMT og GMFR voru reiknuð út á grundvelli t-dreifingar log-umbreyttu gildanna og síðan umbreytt aftur í upprunalega kvarðann til framsetningar.

³ ANCOVA (greining á tvíveldissamstæðu) með bóluefnishóp og aldurshóp (18-54, ≥ 55 ára) sem föst áhrif og upphafsgildi (dagur 0) sem fylgibreytu var framkvæmd sem innihélt alla bóluefnahópa til að meta aðlagð GMT fyrir alla bóluefnahópa. Hver samanburður í þorum tók eingöngu til gagnanna frá tveimur hópum til að meta aðlagð GMTR milli bóluefnahópanna tveggja. Meðalmunur á milli bóluefnahópa og samsvarandi öryggisbilsmarka var síðan aukinn til að fá hlutfallið ID₅₀ GMT og samsvarandi 95% öryggisbil.

⁴ SRR var skilgreint sem hlutfall þátttakenda í hverri heimsókn eftir bólusetningu með títra ≥ 4 -falda hækkun á ID₅₀ frá upphafsgildi ef upphafsgildi er jafnt eða yfir LLOQ eða ≥ 4 -falt LLOQ ef upphafsgildi er undir LLOQ og reiknað út frá n₂ sem nefnara.

⁵ 95% öryggisbil fyrir SRR var reiknað með aðferð Clopper-Pearson.

⁶ 95% öryggisbil fyrir muninn á SRR var reiknað út frá aðferð Miettinen og Nurminen.

Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)

Verkun

Grunnbólusetning

Verkun, öryggi og ónæmingargetu Nuvaxovid er verið að meta í tveimur 3. stigs lykilrannsóknnum með samanburði við lyfleysu, rannsókn 1 (2019nCoV-301) fer fram í Norður-Ameríku og rannsókn 2 (2019nCoV-302) fer fram í Bretlandi og rannsókn 3, sem er 2a/b. stigs rannsókn sem fer fram í Suður-Afríku.

Rannsókn 1 (2019nCoV-301)

Rannsókn 1 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu með aðalrannsókn hjá fullorðnum þátttakendum 18 ára og eldri í Bandaríkjunum og Mexíkó, og útvíkkuð rannsókn fyrir börn á aldrinum 12 til 17 ára í Bandaríkjunum.

Þátttakendur 18 ára og eldri

Við inntöku í aðalrannsóknina, hjá fullorðnum, var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára og ≥ 65 ára) og þeim skipt í hlutfallinu 2:1 til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörum, voru með virkt krabbamein eða voru í krabbameinslyfjameðferð, í langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða í meðferð með ónæmisglóblínunum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði síðastliðna 90 daga, voru barnshafandi eða með barn á brjósti, eða höfðu greinst með COVID-19 sem staðfest var á rannsóknarstofu. Þátttakendur með annan undirliggjandi sjúkdóm sem var í klínísku jafnvægi voru teknir inn, sem og þátttakendur með HIV-sýkingu sem var undir góðri stjórn.

Skráningu fullorðinna lauk í febrúar 2021. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 24 mánuði eftir síðari skammtinn til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19. Eftir söfnun nægilegra öryggisgagna til að styðja umsókn um markaðsleyfi með skilyrtu samþykki, var þeim sem upphaflega fengu lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem upphaflega fengu Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun“). Öllum þátttakendum var boðið að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (vísað til sem greiningarþýði m.t.t. verkunar [Per-Protocol Efficacy (PP-EFF)] samkvæmt rannsóknaráætlun) tók til 24.784 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n = 16.898) eða lyfleysu (n = 7.886), fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, miðgildi 21 dagur [IQR 21-23], á bilinu 20-60), höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 47 ár (á bilinu: 18 til 95 ár); 88% (n = 14.908) voru 18 til 64 ára og 12% (n = 1.990) voru 65 ára og eldri; 48% voru konur; 94% voru frá Bandaríkjunum og 6% voru frá Mexíkó; 76% voru hvítir, 11% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, 6% voru ameríkumenn af indíánauppruna (þ.m.t. frumbyggjar Ameríku) eða frumbyggjar Alaska, og 4% voru asískir; 22% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku. Að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdómur eða eiginleiki vegna lífshátta, sem tengist aukinni hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi, var til staðar hjá 16.100 (95%) þátttakendum. Undirliggjandi sjúkdómar voru: offita (líkamsþyngdarstuðull [body mass index, BMI]) ≥ 30 kg/m²; langvinnur lungnasjúkdómur; sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdómur; langvinnur nýrnasjúkdómur og HIV-veirusýking. Aðrir áhættuþættir voru aldur ≥ 65 ár (með eða án undirliggjandi

sjúkdóma) eða aldur <65 ár með undirliggjandi sjúkdómum og/eða aðstæður á heimili eða í vinnu þar sem þekkt og tíð útsetning var fyrir SARS-CoV-2 eða mjög mikið þéttbýli.

COVID-19 tilvik voru staðfest með PCR-prófi (polymerase chain reaction, PCR) á miðlægri rannsóknarstofu. Verkun bóluefnisins er sett fram í töflu 3.

Tafla 3: Verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst allt frá 7 dögum eftir síðari bólusetningu¹ - PP-EFF greiningarþýði; rannsókn 2019nCoV-301

Undirhópur	Nuvaxovid			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% CI)
	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ²	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einst aklingum ²	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ³	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ²	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þátttakendur	16.880	18 (0,1)	3,36	7.814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Verkun bóluefnis metin hjá þátttakendum án meiriháttar frávíka frá rannsóknaráætlun, sem hafa engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi og hafa ekki yfirstandandi SARS-CoV-2 sýkingu, sem staðfest var á rannsóknarstofu, með upphaf einkenna allt að 6 dögum eftir síðari skammtinn, og sem hafa fengið alla ávísaða skammta rannsóknarboluefnisins.

² Meðaltal nýgengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

³ Samkvæmt log-línulegu líkani af nýgengistíðni fyrir PCR-staðfesta COVID-19 sýkingu, með því að nota Poisson aðhvarf með lagskiptingu m.t.t. meðferðarhópa og aldurs sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni, þar sem verkun bóluefnis = $100 \times (1 - \text{hlutfallsleg áhætta})$ (Zou 2004).

⁴ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30% í áætluðu aðalstaðfestingargreiningunni.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því sjö dögum eftir skammt 2 var 91,53% (95% öryggisbil: 83,31; 95,70). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 16.880 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 4 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 7.886 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum sýndi að mat á verkunarpunktum var svipað hjá körlum og konum og hjá mismunandi kynþáttum og á milli þátttakenda með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi. Enginn mikilvægur munur var á heildarverkun bóluefnisins hjá þeim þátttakendum sem voru í aukinni hættu á alvarlegum COVID-19, þar með talið þeim sem voru með 1 eða fleiri undirliggjandi sjúkdóm sem eykur líkurnar á alvarlegum COVID-19 (t.d. BMI ≥ 30 kg/m², langvinnan lungnasjúkdóm, sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdóm og langvinnan nýrnasjúkdóm).

Niðurstöður um verkun endurspegla skráningu í rannsókna á tímabili þegar stofnar sem skilgreindir voru sem varhugaverð afbrigði (Variants of Concern) eða afbrigði sem fylgst er með (Variants Being Monitored) voru aðallega að ganga í löndunum tveimur (Bandaríkjunum og Mexíkó) þar sem rannsóknin var gerð. Raðgreiningargögn lágu fyrir hjá 70 af 90 endapunktstilvikum (78%). Af þeim voru 54 af 70 (77%) greind sem varhugaverð afbrigði eða afbrigði sem fylgst er með. Algengustu varhugaverðu afbrigðin/afbrigðin sem fylgst er með voru Alfa í 52/90 tilvikum (58%), beta (2/90, 2%), gamma (3/90, 3%), jóta í 9/90 tilvikum (10%), og epsilon (19/90, 21%).

Verkun hjá unglinum á aldrinum 12 til 17 ára

Mat á verkun og ónæmingargetu Nuvaxovid hjá unglinum á aldrinum 12 til 17 ára fór fram í Bandaríkjunum í yfirstandandi útvíkkaðri rannsókn fyrir börn af 3. stigs fjölsetra, slembiröðuðu, blinduðu (observer-blinded), samanburðarrannsókninni 2019nCoV-301. Alls var 1.799 þátttakendum raðað í hlutfallinu 2:1 til að fá tvo skammta af Nuvaxovid (n=1.205) eða lyfleysu (n=594) með inndælingu í vöðva með 21 dags millibili, en þeir skipuðu verkunarþýðið samkvæmt rannsóknaráætlun. Þátttakendur með staðfest smit eða fyrra smit SARSCoV-2 við slembiröðun í rannsókna voru ekki teknir með í aðalgreiningu m.t.t. verkunar.

Inntöku unglunga var lokið í júní 2021. Fylgst var með þátttakendum í allt að 24 mánuði eftir seinni skammt fyrir mat á öryggi, verkun og ónæmingargetu gegn COVID-19. Eftir 60 daga öryggis eftirfylgnitímabil var unglingunum sem fengu upphaflega lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem fengu upphaflega Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun”). Öllum þátttakendum var boðið tækifæri til að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

COVID 19 var skilgreint sem fyrsta atvik af PCR staðfestum, vægum, miðlungs eða alvarlegum COVID-19 með að minnsta kosti eitt eða fleiri fyrirfram skilgreind sjúkdómseinkenni innan sérhvers alvarleikaflokks. Vægur COVID-19 var skilgreindur sem hiti, nýtilkominn hósti eða a.m.k. 2 önnur COVID-19 einkenni til viðbótar.

Það voru 20 tilvik af PCR-staðfestum vægum COVID-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5%], lyfleysa, n=14 [2,4%]) sem leiddu til punktmats á verkun sem var 79,5% (95% öryggisbil: 46,8%, 92,1%).

Á tíma þessarar greiningar, var Delta (B.1.617.2 og AY línur) afbrigðið áhyggjuefni (variant of concern, VOC), það afbrigði sem var ráðandi í Bandaríkjunum og var til staðar í öllum þeim tilfellum þar sem raðgreiningargögn liggja fyrir (11/20, 55%).

Ónæmingargeta hjá unglingum 12 til 17 ára

Greining á hlutleysandi mótefnasvörun við SARS-CoV-2 14 dögum eftir skammt 2 (Dagur 35) var framkvæmd hjá unglingum sem tóku þátt og voru sermineikvæðir fyrir anti SARS-CoV 2 kjarnprótíni (nucleoprotein, NP) og PCR-neikvæðir í upphafi rannsóknar. Hlutleysandi mótefnasvörun var borin saman við tilkynnta mótefnasvörun í sermineikvæðum/PCR-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til og með 25 ára úr aðalrannsókninni hjá fullorðnum (Greiningarsett á ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (Per Protocol Immunogenicity, PP-IMM)) eins og kemur fram í töflu 4. Eftirfarandi þrjú skilyrði urðu að vera uppfyllt fyrir jafngildi: lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMT) (GMT 12 til og með 17 ára/GMT 18 til og með 25 ára) >0,67; punktmatt fyrir GMT hlutfall ≥0,82, og lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir mismun á tíðni mótefnamyndunar (SCR) (SCR 12 til og með 17 ára mínus SCR 18 til og með 25 ára) > -10%. Þessum jafngildisskilyrðum var náð.

Tafla 4: Aðlagð hlutfall margfeldismeðaltals míkro-hlutleysingarprófs hlutleysandi mótefnatíttra fyrir SARS-CoV-2 S villigerð veiru á degi 35 í heild og sett fram eftir aldurshópi (PP-IMM greiningarsett)¹

Próf	Tímamunktur	Útvíkkun fyrir börn (12 til og með 17 ára) N=390	Aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) N=416	12 til og með 17 ára samanborið við 18 til og með 25 ára
		GMT 95% CI ²	GMT 95% CI ²	GMR 95% CI ²
Míkro-hlutleysing (1/þynning)	Dagur 35 (14 dagar eftir skammt 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Skammstafanir: ANCOVA = greining á tvíveldissamstæðu; CI = öryggisbil; GMR = hlutfall GMT sem er skilgreint sem hlutfall af 2 GMT til samanburðar á 2 aldurshópum þýðis; GMT= margfeldismeðaltal títra; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; MN = Míkro-hlutleysandi; N = fjöldi þátttakanda í greiningarsetti í hverjum hluta rannsóknar þar sem ekki vantaði niðurstöður úr heimsóknum; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SARS-CoV-2 = alvarlegur bráður öndunarsjúkdómur kórónavírus 2.

¹ Taflan inniheldur aðeins þátttakendur í hópnum sem fékk virkt bóluefni.

² ANCOVA með aldurshóp sem aðaláhrif og grunnildi MN-prófs hlutleysandi mótefna sem skýribreytu var framkvæmd til að meta GMR. Einstök svörunargildi sem voru undir lægri magngreiningarmörkum voru skráð sem hálf lægri magngreiningarmörk.

³ Stendur fyrir (n1, n2) þýði skilgreint sem:

n1 = fjöldi þátttakanda í aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni
n2 = fjöldi þátttakanda í útvíkkaðri rannsókn fyrir börn (12 til og með 17 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni

Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Rannsókn 2 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá þátttakendum 18 til 84 ára, í Bretlandi. Við skráningu í rannsóknina var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára; 65 til 84 ára) til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, voru með krabbameinsgreiningu eða á meðferð við krabbameini, voru með sjálfsofnæmissjúkdóm/ástand, voru á langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða á meðferð með ónæmisglóblínunum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði á síðastliðnum 90 dögum, voru með blæðingasjúkdóm eða á samfelldri meðferð með segavarnarlyfjum; höfðu sögu um ofnæmisviðbrögð og/eða bráðafnæmi, voru barnshafandi eða höfðu greinst með COVID-19 sem var staðfest á rannsóknarstofu. Þátttakendur með sjúkdóm í klínísku jafnvægi, sem er skilgreindur sem sjúkdómur sem þarfnast ekki verulegrar breytingar á meðferð eða sjúkráhúsinnlagnar vegna versunar, síðustu 4 vikurnar fyrir skráningu, voru teknir inn. Þátttakendur þekktu HIV-sýkingu í jafnvægi, lifrabólgu C veirusýkingu (HCV), eða lifrabólgu B veirusýkingu (HBV) voru ekki útilokaðir frá þátttöku.

Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 12 mánuði eftir grunnbólusetninguna til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 13.971 þátttakanda sem fékk annaðhvort Nuvaxovid (n=6.979) eða lyfleysu (n=6.992). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 eftir 21 dag að miðgildi (IQR 21-23), á bilinu 16-45, höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn (tafla 5).

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakanda sem fengu Nuvaxovid og þátttakanda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 56,0 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 72% (n=5.039) voru 18 til 64 ára og 28% (n=1.940) voru 65 til 84 ára; 49% voru konur; 95% voru hvítir; 3% voru asískir; <1% voru af ýmsum kynþáttum, <1% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, <1% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 45% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því 7 dögum eftir skammt 2 var 87,2% (95% öryggisbil: 78,1; 92,5). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 6.979 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 6 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 6.992 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Tafla 5: Greining á verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst að minnsta kosti 7 dögum eftir síðari bólusetningu - (PP-EFF þýði): Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Undirhópur	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% öryggisbil)
	Þáttaken dur N	COVID- 19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einsta klingum ¹	Þáttaken dur N	COVID- 19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ¹	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þáttakendur	6.979	15 (0,2)	9,47	6.992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}
Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum							
18 til 64 ára	5.039	13 (0,3)	18,86	5.042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8; 93,3) ²
65 til 84 ára	1.940	2 (0,1) ²	7,08	1.950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Meðaltal nýgengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

² Samkvæmt Log-línulegu líkani af tilvikum með því að nota Poisson aðhvarf með lógaritmísku tengifalli (logarithmic link function), meðferðarhóp og lög (aldurshóp og samanlögð svæði) sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni (Zou 2004).

³ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30%, verkun hefur verið staðfest í bráðabirgðagreiningunni.

⁴ Samkvæmt Clopper-Pearson líkani (vegna fárra tilvika), 95% öryggisbil reiknað út með Clopper-Pearson nákvæmri tvíkostaaðferð (exact binomial method) aðlagðri að heildareftirlitstíma.

Þessar niðurstöður endurspegla skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.1.7 (alfa) afbrigðið var að ganga í Bretlandi. Auðkenning alfa-afbrigðisins miðaðist við úrfellingu S-gens (S gene target failure) samkvæmt PCR-prófi. Niðurstöður fengust fyrir 118 af endapunktstilvikunum 131 (90%). Af þeim voru 80 af 118 (68%) greind sem alfa-afbrigðið og voru hin tilvikin skilgreind sem önnur en alfa (non-Alpha).

Viðbóttarrannsókn á samtímis gjöf viðurkennds bóluefnis við árstíðabundinni inflúensu

Alls fengu 429 þátttakendur samtímis bólusetningu með óvirkjuðum inflúensubóluefnum við árstíðabundinni inflúensu; 217 þátttakendur í viðbóttarrannsókninni fengu Nuvaxovid og 212 fengu lyfleysu. Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu m.t.t. ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol immunogenicity, PP-IMM) fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid (n=190) var miðgildi aldurs 40 ár (á bilinu: 22 til 70 ár); 94% (n=178) voru 18 til 64 ára og 6% (n=12) voru 65 til 84 ára; 43% voru konur; 86% voru hvítir; 14% voru af blönduðum kynþáttum eða þjóðernislegum minnihlutahópum og 27% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm. Samtímis gjöf leiddi ekki til neinnar breytingar á ónæmissvörun við inflúensubóluefninu, mældu með rauðkornakekkjunarprófi (hemagglutination inhibition, HAI). Mótefnasvörun við Nuvaxovid minnkaði um 30% þegar hún var metin með and-gadda IgG prófi og var tíðni mótefnamyndunar svipuð og hjá þátttakendum sem fengu ekki inflúensubóluefni samhliða, sjá kafla 4.5 og kafla 4.8.

Rannsókn 3 (2019nCoV-501)

Rannsókn 3 var rannsókn á stigi 2a/b. Rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá HIV-neikvæðum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem voru með HIV, á aldrinum 18 til 64 ára, í Suður-Afríku. Einstaklingarnir sem voru með HIV voru í lækisfræðilega stöðugu ástandi (án tækifærissýkinga), á mjög virkri og stöðugri andretróveirumeðferð og voru með HIV-1 veirumagn í blóði <1.000 eintök/ml.

Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 2. 769 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n=1.413) eða lyfleysu (n=1.356). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, höfðu engin útilokandi frávík samkvæmt rannsóknaráætlun og sýndu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 28 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 39% voru konur; 94% voru svartir/ameríkumenn af afrískum uppruna; 5% voru hvítir; 3% voru af ýmsum kynþáttum, 1% voru asískir og <2% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 5,4% voru HIV-jákvæðir.

Alls 168 tilvik af vægum, miðlungsmiklum eða alvarlegum COVID-19 með einkennum, hjá fullorðnum þátttakendum sem höfðu engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi rannsóknar, voru tekin saman til fullnaðargreiningar (PP-EFF greiningarþýði) á aðalendapunkti verkunar og voru 57 (4,0%) tilvik hjá þeim sem fengu Nuvaxovid samanborið við 111 (8,2%) tilvik hjá þeim sem fengu lyfleysu. Niðurstaðan fyrir verkun Nuvaxovid bóluefnisins var 50,7% (95% öryggisbil: 32,8; 63,9).

Þessar niðurstöður endurspegla skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.351 (beta) afbrigðið var að ganga í Suður-Afríku.

Örvunarskammtur

Ónæmingargeta í þátttakendum frá 18 ára og eldri

Rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2

Öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var gefin með stökum örvunarskammti (rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2) hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum frá 18 til 84 ára gömlum sem voru sermisneikvæðir gegn SARS-CoV-2 við grunnildi. 254 þátttakendur í heild (heildargreiningarhópur) fengu tvo skammta af Nuvaxovid (0,5 ml, 5 míkrogrömm með 3 vikna millibili) í grunnbólusetningu. Undirhópur 104 þátttakenda fékk örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Einn skammtur af örvunarskammti framkallaði u.þ.b. 84,8-falda aukningu á hlutleysandi mótefni frá margfeldismeðaltali títra sem nam 68,3 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 189) í margfeldismeðaltal títra sem nam 5.834,3 eftir örvunarskammt (dagur 217) og u.þ.b. 6,8-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir skammt 2) sem nam 855,2.

Rannsókn 2019nCoV-501

Í rannsókn 3, 2b/b stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded) samanburðarrannsókn með lyfleysu voru öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts metin hjá heilbrigðum HIV-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem eru með HIV og eru í lækisfræðilega stöðugu ástandi 18 til 64 ára sem voru sermisneikvæðir fyrir SARS-CoV2 við grunnildi. Alls fengu 1.169 þátttakendur (PP-IMM greiningarhópur) örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar með Nuvaxovid (dagur 201). Sýnt var fram á u.þ.b. 52,2-falda aukningu á hlutleysandi mótefnum frá margfeldismeðaltali títra sem nam 69 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 201) í margfeldismeðaltal títra sem nam 3.603 eftir örvunarskammt (dagur 236) og u.þ.b. 5,2-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir 2. skammtinn) sem nam 690.

Öryggi og ónæmingargeta COVID-19 bóluefna sem voru gefin sem örvunarskammtar eftir lok grunnbólusetningar með öðru COVID-19 bóluefni voru metin í óháðri rannsókn í Bretlandi.

Í óháðu, fjölsetra, slembiröðuðu 2. stigs samanburðarrannsókninni að frumkvæði rannsóknaraðila (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) var rannsökuð ónæmingargeta örvunarskammts hjá fullorðnum 30 ára og eldri án forsögu um SARS-CoV-2 veirusýkingu sem staðfest hafði verið af rannsóknarstofu. Nuvaxovid var gefið að minnsta kosti 70 dögum eftir að ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) grunnbólusetningu lauk eða að minnsta kosti 84 dögum eftir að BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) grunnbólusetningu lauk. Hlutleysandi mótefnistítrar sem mældir voru með villigerðarmælingu voru metnir 28 dögum eftir örvunarskammt. Hjá hópnum sem fékk Nuvaxovid fengu 115 þátttakendur tveggja skammta grunnbólusetningu með ChAdOx1 nCov-19 og 114 þátttakendur fengu tveggja skammta grunnbólusetningu með BNT162b2, áður en þeir fengu einn örvunarskammt (0,5 ml) af Nuvaxovid. Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) sýndi örvandi ónæmissvörun burtséð frá því hvaða bóluefni var notað í grunnbólusetningunni.

Örvunarskammtur hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára

Virgni örvunarskammta af Nuvaxovid hjá unglingum 12 til 17 ára er dregin af gögnum sem safnað var um örvunarskammta af bóluefninu hjá fullorðnum í rannsóknum 2019nCoV-101 og 2019nCoV-501, þar sem sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid framkallar sambærilega ónæmissvörun og virkni eftir grunnbólusetninguna hjá unglingum eins og hjá fullorðnum og hæfni til að auka ónæmissvörun af völdum bóluefnis kom fram hjá fullorðnum.

Aldraðir

Nuvaxovid var metið hjá einstaklingum á aldrinum 18 ára og eldri. Samræmi var í verkun Nuvaxovid hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri einstaklingum (18 til 64 ára) fyrir grunnbólusetninguna.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Nuvaxovid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni voru gerðar *in vitro* með Matrix-M ónæmisglæðinum. Sýnt var fram á að ónæmisglæðirinn hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Ekki er búist við krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun var gerð á kvenkyns rottum sem fengu fjóra 5 míkrogramma skammta í vöðva (tvo fyrir þörun og tvo á meðgöngu) af SARS-CoV-2 rS próteini (um það bil 200-faldan 5 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd) ásamt 10 míkrogrömmum af Matrix-M ónæmisglæði (um það bil 40-faldan 50 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd). Engar aukaverkanir tengdar bóluefninu höfðu komið fram, á frjósemi, meðgöngu/mjólkurmyndun eða þroska fósturvísis/fósturs eða afkvæma, eftir 21 dag frá goti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

Ónæmisglæðir (Matrix-M)

Kólesteról
Fosfatíðýlklólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
Kalíumtvívetnisfosfat
Kalíumklóríð
Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

Sjá einnig kafla 2 um ónæmisglæði.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynna það.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

9 mánuðir við 2°C til 8°C, varið gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid XBB.1.5 bóluefni er stöðugt í allt að 12 klukkustundir við 25°C. Geymsla við 25°C er ekki ráðlögð, hvorki til geymslu né flutnings en getur verið leiðbeinandi fyrir ákvarðanir um notkun ef um tímabundin hitafrávik er að ræða á 9 mánaða geymslutímabilinu við 2°C til 8°C.

Rofið fjölskammta hettuglas

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 12 klukkustundir við 2°C til 8°C eða 6 klukkustundir við stofuhita (hámark 25°C) frá þeim tíma sem fyrstu nálinni er stungið í hettuglasið fram að gjöf bóluefnisins.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota bóluefnið strax eftir að hettuglasið er rofið (fyrsta nálarstunga). Ef bóluefnið er ekki notað strax eru geymslutímar og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og ætti ekki að geyma í meira en 12 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 6 klukkustundir við stofuhita (hámark 25°C).

Rofið stakskammta hettuglas

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota bóluefnið strax eftir að hettuglasið er rofið. Stakskammta hettuglasinu skal farga eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn, sjá kafla 6.6.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stakskammta hettuglas

0,5 ml af ördreiflu í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og álinnsigli með bláu smelluloki úr plasti.

Hvert hettuglas inniheldur einn skammt sem er 0,5 ml.

Pakkningastærð: 1 stakskammta hettuglas eða 10 stakskammta hettuglös

Fjölskammta hettuglas

2,5 ml af ördreiflu í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og álinnsigli með bláu smelluloki úr plasti.

Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml hver.

Pakkningastærð: 2 fjölskammta hettuglös eða 10 fjölskammta hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal órofið bóluefni við 2°C til 8°C og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka hettuglasið með bóluefninu úr öskjunni í kælinum.
- Stakskammta hettuglasið
 - Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn 0,5 ml skammtur er dreginn upp og gefinn.
- Fjölskammta hettuglasið
 - Notist innan 12 klst. við 2 °C til 8 °C eða 6 klst. við stofuhita (hámark 25 °C) eftir fyrstu nálarstungu. Skráið dagsetningu og tíma förgunar á merkimiðann á hettuglasinu.

Skoðið hettuglasið

- Hvirflið hettuglasinu varlega áður en skammturinn er dreginn upp. Má ekki hrista. Hvirflið fjölskammta hettuglasinu varlega í hvert sinn áður en næsti skammtur er dreginn upp.
- Hvert hettuglas inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítillega ópallýsandi ördreifur án sýnilegra agna.
- Skoðið innihald hettuglassins til að athuga hvort sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.

Gefið bóluefnið

- Hvert hettuglas inniheldur umframmagn til þess að tryggja að hægt sé að draga upp einn skammt sem er 0,5 ml úr stakskammta hettuglasinu eða hámarksfjöldann 5 skammta sem eru hver um sig 0,5 ml úr fjölskammta hettuglasinu (hettuglas með 2,5 ml).
- Draga skal hvern 0,5 ml skammt upp með sæfðri nál í sæfða sprautu og gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlervöðva á upphandlegg.
 - Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.
 - Ekki blanda saman umfram bóluefni úr fleiri hettuglösum.

Geymsla eftir fyrstu nálarstungu á fjölskammta hettuglasi

- Geymið rofið fjölskammta hettuglas við 2°C til 8°C í allt að 12 klukkustundir eða við stofuhita (hámark 25°C) í allt að 6 klukkustundir eftir fyrstu ástungu, sjá kafla 6.3.

Fargið

- Stakskammta hettuglas
 - Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.

- Fjölskammta hettuglas
 - Fargið bóluefninu ef það er ekki notað innan 12 klukkustunda þegar það er geymt við 2°C til 8°C eða innan 6 klukkustunda ef það er geymt við stofuhita eftir fyrstu nálarstungu í hettuglasið, sjá kafla 6.3.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/005	10 stakskammta hettuglös (1 skammtur í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/006	10 fjölskammta hettuglös (5 skammtar í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/008	2 fjölskammta hettuglös (5 skammtar í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/010	1 stakskammta hettuglas (1 skammtur í hverju hettuglasi)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2021
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 3. október 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. INNIHALDSLÝSING

Þetta eru stakskammta hettuglös.

Eitt stakskammta hettuglas inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml, sjá kafla 6.5.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) gaddapróteininu* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

Ónæmisglæðir Matrix-M í hverjum 0,5 ml skammti: Hluti-A (42,5 míkrogrömm) og hluti-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti.

* framleiddu með raðbrigðaerfðatækni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýrafrumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreifa (stungulyf).

Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillaga ópallýsandi (sýrustig 7,2).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nuvaxovid JN.1 er ætlað til virkrar bólusetningar til að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum sem eru 12 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nuvaxovid JN.1 er gefið í vöðva sem stakur skammtur (0,5 ml) fyrir einstaklinga 12 ára og eldri, óháð fyrri bólusetningu.

Einstaklingum sem hafa verið bólusettir áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid JN.1 a.m.k. 3 mánuðum eftir að þeir fengu síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Ónæmisbældir einstaklingar

Gefa má alvarlega ónæmisbældum einstaklingum viðbótarskammt í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi fyrir sig, sjá kafla 4.4.

Börn

Öryggi og verkun Nuvaxovid JN.1 fyrir börn yngri en 12 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 65 ára.

Lyfjagjöf

Nuvaxovid JN.1 er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg.

Ekki má dæla bóluefninu í æð, undir húð eða í húð.

Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið eru taldar upp í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun bóluefnisins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Bráðaofnæmistilvik hafa verið tilkynnt af völdum Nuvaxovid. Viðeigandi læknismeðferð og -eftirlit skal alltaf vera aðgengilegt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Mælt er með nánu eftirliti í að minnsta kosti 15 mínútur eftir bólusetningu. Ekki má gefa þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi eftir fyrri skammt af Nuvaxovid annan skammt af bóluefninu.

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hætta er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu með Nuvaxovid. Þetta getur komið fram innan örfárra daga eftir bólusetningu og hefur yfirleitt komið fram innan 14 daga, sjá kafla 4.8.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að framvinda hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu sé ekki frábrugðin því sem gerist með hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu almennt.

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að vera vakandi fyrir einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Ráðleggja skal bólusetnum (þ.m.t. foreldrum eða umönnunaraðilum) að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu svo sem (bráðan og viðvarandi) brjóstverk, mæði eða hjartsláttarónot eftir bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu fylgja viðeigandi leiðbeiningum og/eða ráðfæra sig við sérfræðilækna til að greina og meðhöndla þessa sjúkdóma.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, svo sem æðavíkkunaryfirlið og oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn svörun við nálarstungu. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirliðs.

Yfirstandandi veikindi

Fresta verður bólusetningu hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að seinka bólusetningu vegna minniháttar sýkingar og/eða lítilsháttar hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva skal gefa bóluefnið með varúð hjá einstaklingum sem eru á segavarnandi meðferð og þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhvern blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrasýki) vegna þess að blæðing eða mar getur komið fyrir eftir gjöf bóluefnisins í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hafa verið metin hjá takmörkuðum fjölda ónæmisbældra einstaklinga. Verkun Nuvaxovid JN.1 getur verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Tímalengd verndar

Tímalengd verndarinnar sem bóluefnið veitir er ekki þekkt vegna þess að ennþá er verið að ákvarða hana í yfirstandandi klínískum rannsóknum.

Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Ekki er víst að einstaklingar fái fulla vörn fyrr en 7 dögum eftir bólusetninguna. Eins og við á um öll bóluefni veitir Nuvaxovid JN.1 ef til vill ekki vernd hjá öllum sem fá bóluefnið.

Hjálparefni

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og óvirkjaðra influensubóluefna hefur verið metin hjá takmörkuðum fjölda þátttakenda í klínískri viðbótarrannsókn, sem gerð var í könnunarskyni (exploratory clinical trial sub-study), sjá kafla 4.8 og kafla 5.1.

Svörun við SARS-CoV-2 m.t.t. mótefnabindingar, var minni þegar Nuvaxovid var gefið samhliða óvirkjuðu influensubóluefni. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á gjöf Nuvaxovid JN.1 samhliða öðrum bóluefnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun Nuvaxovid hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu, sjá kafla 5.3.

Eingöngu skal íhuga notkun Nuvaxovid JN.1 á meðgöngu þegar mögulegur ávinningur vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir móðurina og fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Nuvaxovid JN.1 skilst út í brjóstamjólk.

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti þar sem altæk útsetning Nuvaxovid JN.1 hjá konum með barn á brjósti er óveruleg.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eiturvekana á æxlun, sjá kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nuvaxovid JN.1 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hinsvegar geta sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 haft áhrif tímabundin á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)

Samantekt á öryggi eftir grunnbólusetningu

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar eftir gjöf á Nuvaxovid skammti við grunnbólusetningu voru eymsli á stungustað (75%), verkur á stungustað (62%), þreyta (53%), vöðvaverkir (51%), höfuðverkur (50%), lasleiki (41%), liðverkir (24%), og ógleði eða uppköst (14%). Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Á heildina litið var tíðni aukaverkana hærri hjá yngri aldurshópum: hjá fullorðnum á aldrinum 18 til allt að 65 ára en hjá þeim sem voru 65 ára og eldri.

Algengara var að staðbundnar og altækar aukaverkanir væru tilkynntar eftir skammt 2 en skammt 1.

Eftir samhliða gjöf með bóluefni gegn árstíðabundinni influensu hefur verið tilkynnt um hærri tíðni staðbundinna aukaverkana á stungustað Nuvaxovid (70,1% eftir skammt 1 og 85,0% eftir skammt 2) og almennra aukaverkana (60,1% eftir skammt 1 og 69,7% eftir skammt 2).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi Nuvaxovid hjá unglingum var metið með milligreiningu á útvíkkaðri rannsókn fyrir börn á yfirstandandi 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu (Rannsókn 2019nCoV-301). Öryggisgögnum var safnað hjá 2.232 þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára, með og án vísbendinga um fyrra SARS-CoV-2 smit, í Bandaríkjunum sem höfðu fengið

a.m.k. einn skammt af Nuvaxovid (n=1.487) eða lyfleysu (n=745). Lýðfræðilegir eiginleikar voru svipaðir meðal þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (71%), verkur á stungustað (67%), höfuðverkur (63%), vöðvaverkir (57%), þreyta (54%), lasleiki (43%), ógleði eða uppköst (23%), liðverkir (19%), og hiti (17%). Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Samantekt á öryggi eftir örvunarskammt

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá þátttakendum sem fengu örvunarskammt af Nuvaxovid eftir tveggja skammta grunnbólusetninguna voru eymsli á stungustað (73%), verkur á stungustað (61%), þreyta (53%), vöðvaverkir (52%), höfuðverkur (46%), lasleiki (41%), og liðverkir (26%).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í milligreiningu á yfirstandandi 3. stigs rannsókn (rannsókn 2019nCoV-301). Alls fengu 1.499 þátttakendur örvunarskammt um það bil 9 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Undirhópur 220 þátttakenda sem fengu örvunarskammtinn var metinn fyrir aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með og komu fram innan 7 daga eftir örvunarskammtinn (Ad Hoc Booster Safety Analysis Set), af þeim luku 190 við rafrænu dagbókina.

Aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með höfðu hærri tíðni og voru alvarlegri hjá unglingum samanborið við fullorðna. Algengustu aukaverkanirnar sem fylgst var sérstaklega með voru eymsli á stungustað (72%), höfuðverkur (68%), þreyta (66%), verkur á stungustað (64%), vöðvaverkir (62%), lasleiki (47%) og ógleði/uppköst (26%) vörðu að miðgildi 1 til 2 daga eftir bólusetningu. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá þátttakendum frá því að örvunarskammturinn var gefinn þar til 28 dögum eftir gjöf.

Nuvaxovid JN.1 (Omicron-aðlagð Nuvaxovid)

Dregin er ályktun um öryggi Nuvaxovid JN.1 út frá öryggisupplýsingum um Nuvaxovid-bóluefnið (upprunalegt, Wuhan-stofn) og öryggisupplýsingum aðlagða Omicron BA.5 bóluefnisins.

Örvunarskammtur af Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 og tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefninu var metinn í yfirstandandi 3. stigs rannsókn hjá þátttakendum 18 ára og eldri (2019nCoV-311 2. hluti). Í þessari rannsókn fékk 251 þátttakandi örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), 254 fengu örvunarskammt af eingildu Omicron BA.5 og 259 þátttakendur fengu örvunarskammt af Nuvaxovid tvígildu upprunalegt/Omicron BA.5. Miðgildi eftirfylgnitíma eftir bólusetningu með upprunalega örvunarskammtinum var 48 dagar fram til lokadags gagnasöfnunar hinn 31. maí 2023.

Heildaröryggissniðið fyrir Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5 örvunarskammtana var áþekkt því sem sést hefur eftir örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn). Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (> 50%), verkur á stungustað (> 30%), þreyta (> 30%), höfuðverkur (> 20%), vöðvaverkir (> 20%) og lasleiki (> 10%). Engar nýjar aukaverkanir komu fram vegna örvunarskammta af Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5. Í 2. hluta rannsóknarinnar 2019nCov-311 var tíðni aukaverkanatilvika sem bóluefni olli, jafnt staðbundin og altæk, hærri hjá konum en körlum fyrir öll bóluefni sem prófuð voru.

Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram, byggja tíðniflokkar á öryggi Nuvaxovid samkvæmt gögnum úr fimm klínískum rannsóknum með samtals 30.070 þátttakendum, 18 ára og eldri, sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tveggja skammta grunnbólusetningu með Nuvaxovid (miðgildi eftirfylgni voru 84 dagar eftir seinni skammt) og einni klínískri rannsókn þar sem 13.354 þátttakendur fengu örvunarskammt af bóluefninu að minnsta kosti 6 mánuðum eftir tveggja skammta grunnbólusetningu (miðgildi 11 mánuðir liðu á milli lok grunnbólusetningar og örvunarskammtsins).

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$);

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$);

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$);

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu á Nuvaxovid hjá einstaklingum 12 ára og eldri

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Blóð og eitlar			Eitlastækkanir		
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmi
Taugakerfi	Höfuðverkur				Náladofi Tilfinningavannæmi
Hjarta					Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
Æðar			Háþrýstingur ^d		
Meltingarfæri	Ógleði eða uppköst ^a				
Húð og undirhúð			Útbrot Roðapöt Kláði Ofsakláði		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir ^a Liðverkir ^a				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Eymsli á stungustað ^a Verkur á stungustað ^a Þreyta ^a Lasleiki ^{a,b}	Roði á stungustað ^{a,c} Þroti á stungustað ^a Hiti ^e Verkur í útlím	Kláði á stungustað Kuldahrollur	Hiti á stungustað	

a Tíðni þessara aukaverkana var hærri eftir síðari skammtinn.

b Þetta hugtak fól einnig í sér aukaverkanir tilkynntar sem influensulík veikindi.

c Þetta hugtak felur í sér bæði roða á stungustað og roðapöt á stungustað (algengar).

d Ekki var tilkynnt um háþrýsting hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára í klínísku rannsókninni.

e Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðan á klínísku rannsóknunum stóð sást augin tíðni háþrýstings í kjölfar bólusetningar með Nuvaxovid (n=46; 1,0%) í samanburði við lyfleysu (n=22; 0,6%), hjá eldri einstaklingum, á fyrstu 3 dögum eftir bólusetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#) og tiltaka lotunúmer ef það liggur fyrir.

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá tilvikum um ofskömmtnun. Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa eftirlit með lífsmörkum og mælt er með mögulegri meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, undireining próteins, ATC-flokkur: J07BN04

Verkunarháttur

Nuvaxovid er gert úr hreinsuðu SARS-CoV-2 Omicron JN.1 raðbrigða gadda(S)próteini í fullri lengd sem er læst í samrunalögun sinni (prefusion conformation). Viðbót saponín-grundvallaðs Matrix-M ónæmisglæðis auðveldar virkjun frumnanna í ósértæka ónæmiskerfinu, sem eykur mögnun S-prótein-sértækrar ónæmissvörunar. Þessir tveir þættir í bóluefninu kalla fram B- og T-frumu ónæmissvörun við S-próteininu, þ.m.t. hlutleysandi mótefni, sem geta lagt sitt af mörkum til verndar gegn COVID-19.

Nuvaxovid JN.1 (Omicron-aðlagð Nuvaxovid)

Dregin er ályktun um verkun Nuvaxovid JN.1 út frá upplýsingum um verkun Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) bóluefnisins og upplýsingum um ónæmissvörun aðlagða bóluefnisins sem byggir á Omicron BA.5 stofninum.

Í rannsókn 2019nCoV-311 2. hluti fengu samtals 694 þátttakendur 18 ára og eldri, sem voru metnir með tilliti til ónæmissvörunar og höfðu áður fengið 3 eða fleiri skammta af Pfizer-BioNTech COVID-19 bóluefninu eða Moderna COVID-19 bóluefninu, eitt af eftirfarandi sem örvunarskammt: Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefnið eða Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron B.5 bóluefnið. Örvunarskammtarnir voru gefnir að miðgildi 11 – 13 mánuðum eftir síðustu bólusetningu, í sömu röð. Hlutföll margfeldismeðaltala (GMRs) og sermissvörunarhraði voru metin 1 mánuði eftir bólusetningu.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á yfirburði með tilliti til magns gerviveiruhlutleysandi mótefnatíttra (ID₅₀) og að verkun sé ekki lakari með tilliti til sermissvörunarhraða ónæmissvörunar gegn Omicron BA.5 sem framkallað var með skammti af Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefninu miðað við svörun sem kom fram með skammti af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og til að meta að verkun sé ekki lakari með tilliti

til magns ID₅₀ fyrir upprunalega SAR-CoV-2 stofninn fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið samanborið við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn).

Sýnt var fram á yfirburði ID₅₀ gegn Omicron BA.5 fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) voru > 1. Sýnt var fram á að verkun ID₅₀ gegn hinu upprunalega fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var ekki lakari, þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals voru > 0,67.

Sýnt var fram á að sermissvörunarhraði Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnisins við Omicron BA.5 afbrigðinu miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var ekki lakari þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir mun á hlutfalli þátttakenda með sermissvörun var > - 5%. Sjá frekari upplýsingar í töflu 2.

Meðal könnunargreininga á ónæmisgetu var mat á GMT-hlutfalli ID₅₀ og muninum á sermissvörunarhraða fyrir Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefnið samanborið við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn). GMT hlutfallið eftir örvunarskammt með Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5 bóluefni samanborið við örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var 2,5 (tvíhliða 95% öryggisbil: 2,10; 2,94). Munurinn á sermissvörunarhraða milli örvunarskammts með Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefninu og örvunarskammts með Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var 33,2% (tvíhliða 95% öryggisbil: 25,4%; 40,7%). Þó þessi viðbrögð hafi ekki verið metin formlega hefðu þau uppfyllt þrjú árangursskilyrði rannsóknarinnar.

Tafla 2: Gerviveiruhlutleysandi mótefnatítrar (ID₅₀) Omicron BA.5 og Wuhan og sermissvörunarhraði eftir bólusetningu með örvunarskömmtum með Nuvaxovid eingildu BA.5 bóluefni, Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og Nuvaxovid tvígildu upprunalega/Omicron BA.5 bóluefni – hlutmengi prófunar á PP gerviveiruhlutleysingu; Rannsókn 2019nCoV-311 2. hluti.

Breytur	Þátttakendur ≥ 18 ára					
	Nuvaxovid eingildt Omicron BA.5	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)	Nuvaxovid tvígilt upprunalegt/Omicron BA.5	Tvígilda á móti upprunalega Uppfylling prófunar á tilgátu	Eingilda Omicron BA.5 á mót upprunalega	Eingilda Omicron BA.5 á móti tvígilda
Gerviveiruhlutleysing Omicron BA.5						
Upphafsgildi ¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
95% öryggisbil ²	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6			
Dagur 28						
n1	235	227	231	GMTR, skilyrði fyrir yfirburðum LB 95% öryggisbil > 1,0		
Aðlagð GMT ³	1.279,1	515,1	1.017,8	2,0 JÁ	2,5 NT	1,3 NT
95% öryggisbil ²	1.119,7; 1.461,1	450,4; 589,0	891,0; 1.162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50
GMFR miðað við dag 0	4,4	1,8	3,6			

Breytur	Þátttakendur ≥ 18 ára					
	Nuvaxovid eingildt Omicron BA.5	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)	Nuvaxovid tvígilt upprunalegt/Omicron BA.5	Tvígilda á móti upprunalega Uppfylling prófunar á tilgátu	Eingilda Omicron BA.5 á mót upprunalega	Eingilda Omicron BA.5 á móti tvígilda
95% öryggisbil ²	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Munur á SRR ⁶ , skilyrði fyrir jafngildi LB 95% öryggisbil > -5%		
SRR ≥ 4 -föld aukning, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 JÁ	33,2 NT	5,7 NT
95% CI ⁵	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
Hlutleysing á gerviveiru (upprunalegt, Wuhan)						
Upphafsgildi¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1.355,4	1.259,7	1.222,1			
95% öryggisbil ²	1.141,7; 1.609,2	1.044,1; 1.519,8	1.024,5; 1.457,9			
Dagur 28						
n1	236	227	231	GMTR, skilyrði fyrir jafngildi LB 95% öryggisbil > 0,67		
Aðlagð GMT ³	2.010,2	2.205,6	2.211,1	1,0 JÁ	0,9	0,9
95% öryggisbil ²	1.766,6; 2.310,1	1.926,4; 2.525,1	1.932,9; 2.529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09
GMFR miðað við dag 0	1,6	1,9	1,9			
95% öryggisbil ²	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Munur á SRR ⁶		
SRR ≥ 4 -föld aukning, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95% öryggisbil ⁵	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Skammstafanir: CI = öryggisbil; GMFR = margfeldismeðaltal hækkunar; GMT = margfeldismeðaltal títra; GMTR = hlutfall margfeldismeðaltal títra; ID₅₀ = 50% hamlandi þynning; LB = lægri mörk; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; n1 = fjöldi þátttakenda í prófssértæka PP-IMM greiningarsettinu í hverri heimsókn og vantaði ekki gögn fyrir; n2 = fjöldi þátttakenda í prófssértæka PP-IMM greiningarsettinu sem vantaði ekki gögn fyrir, bæði á degi 0 og degi 28; n3 = fjöldi þátttakenda sem tilkynnti ≥ 4 -falda aukningu með hlutföllum reiknuðum út frá n2 sem nefnara; NT = ekki prófað; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SRR = sermissvörunarhraði.

¹ Upphafsgildi var skilgreint sem síðasta mat sem vantaði ekki áður en örvunarbólusetning fór fram.

² 95% öryggisbilin fyrir GMT og GMFR voru reiknuð út á grundvelli t-dreifingar log-umbreyttu gildanna og síðan umbreytt aftur í upprunalega kvarðann til framsetningar.

³ ANCOVA (greining á tvíveldissamstæðu) með bóluefnishóp og aldurshóp (18-54, ≥ 55 ára) sem föst áhrif og upphafsgildi (dagur 0) sem fylgibreytu var framkvæmd sem innihélt alla bóluefnahópa til að meta aðlagð GMT fyrir alla bóluefnahópa. Hver samanburður í þorum tók eingöngu til gagnanna frá tveimur hópum til að meta aðlagð GMTR milli bóluefnahópanna tveggja. Meðalmunur á milli bóluefnahópa og samsvarandi öryggisbilsmarka var síðan aukinn til að fá hlutfallið ID₅₀ GMT og samsvarandi 95% öryggisbil.

⁴ SRR var skilgreint sem hlutfall þátttakenda í hverri heimsókn eftir bólusetningu með títra ≥ 4 -falda hækkun á ID₅₀ frá upphafsgildi ef upphafsgildi er jafnt eða yfir LLOQ eða ≥ 4 -falt LLOQ ef upphafsgildi er undir LLOQ og reiknað út frá n₂ sem nefnara.

⁵ 95% öryggisbil fyrir SRR var reiknað með aðferð Clopper-Pearson.

⁶ 95% öryggisbil fyrir muninn á SRR var reiknað út frá aðferð Miettinen og Nurminen.

Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)

Verkun

Grunnbólusetning

Verkun, öryggi og ónæmingargetu Nuvaxovid er verið að meta í tveimur 3. stigs lykilrannsóknnum með samanburði við lyfleysu, rannsókn 1 (2019nCoV-301) fer fram í Norður-Ameríku og rannsókn 2 (2019nCoV-302) fer fram í Bretlandi og rannsókn 3, sem er 2a/b. stigs rannsókn sem fer fram í Suður-Afríku.

Rannsókn 1 (2019nCoV-301)

Rannsókn 1 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu með aðalrannsókn hjá fullorðnum þátttakendum 18 ára og eldri í Bandaríkjunum og Mexíkó, og útvíkkuð rannsókn fyrir börn á aldrinum 12 til 17 ára í Bandaríkjunum.

Þátttakendur 18 ára og eldri

Við inntöku í aðalrannsóknina, hjá fullorðnum, var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára og ≥ 65 ára) og þeim skipt í hlutfallinu 2:1 til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, voru með virkt krabbamein eða voru í krabbameinslyfjameðferð, í langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða í meðferð með ónæmisglóblínunum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði síðastliðna 90 daga, voru barnshafandi eða með barn á brjósti, eða höfðu greinst með COVID-19 sem staðfest var á rannsóknarstofu. Þátttakendur með annan undirliggjandi sjúkdóm sem var í klínísku jafnvægi voru teknir inn, sem og þátttakendur með HIV-sýkingu sem var undir góðri stjórn.

Skráningu fullorðinna lauk í febrúar 2021. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 24 mánuði eftir síðari skammtinn til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19. Eftir söfnun nægilegra öryggisgagna til að styðja umsókn um markaðsleyfi með skilyrtu samþykki, var þeim sem upphaflega fengu lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem upphaflega fengu Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun“). Öllum þátttakendum var boðið að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (vísað til sem greiningarþýði m.t.t. verkunar [Per-Protocol Efficacy (PP-EFF)] samkvæmt rannsóknaráætlun) tók til 24.784 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n = 16.898) eða lyfleysu (n = 7.886), fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, miðgildi 21 dagur [IQR 21-23], á bilinu 20-60), höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 47 ár (á bilinu: 18 til 95 ár); 88% (n = 14.908) voru 18 til 64 ára og 12% (n = 1.990) voru 65 ára og eldri; 48% voru konur; 94% voru frá Bandaríkjunum og 6% voru frá Mexíkó; 76% voru hvítir, 11% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, 6% voru ameríkumenn af indíánauppruna (þ.m.t. frumbyggjar Ameríku) eða frumbyggjar Alaska, og 4% voru asískir; 22% voru spænskættaðir eða frá Rómönskum Ameríku. Að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdómur eða eiginleiki vegna lífshátta, sem tengist aukinni hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi, var til staðar hjá 16.100 (95%) þátttakendum. Undirliggjandi sjúkdómar voru: offita (líkamsþyngdarstuðull [body mass index, BMI]) ≥ 30 kg/m²; langvinnur lungnasjúkdómur; sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdómur; langvinnur nýrnasjúkdómur og HIV-veirusýking. Aðrir áhættuþættir voru aldur ≥ 65 ár (með eða án undirliggjandi

sjúkdóma) eða aldur <65 ár með undirliggjandi sjúkdómum og/eða aðstæður á heimili eða í vinnu þar sem þekkt og tíð útsetning var fyrir SARS-CoV-2 eða mjög mikið þéttbýli.

COVID-19 tilvik voru staðfest með PCR-prófi (polymerase chain reaction, PCR) á miðlægni rannsóknarstofu. Verkun bóluefnisins er sett fram í töflu 3.

Tafla 3: Verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst allt frá 7 dögum eftir síðari bólusetningu¹ - PP-EFF greiningarþýði; rannsókn 2019nCoV-301

Undirhópur	Nuvaxovid			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% CI)
	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ²	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einst aklingum ²	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ³	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ²	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þátttakendur	16.880	18 (0,1)	3,36	7.814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Verkun bóluefnis metin hjá þátttakendum án meiriháttar frávíka frá rannsóknaráætlun, sem hafa engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi og hafa ekki yfirstandandi SARS-CoV-2 sýkingu, sem staðfest var á rannsóknarstofu, með upphaf einkenna allt að 6 dögum eftir síðari skammtinn, og sem hafa fengið alla ávísaða skammta rannsóknarbóluefnisins.

² Meðaltal nýgengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

³ Samkvæmt log-línulegu líkani af nýgengistíðni fyrir PCR-staðfesta COVID-19 sýkingu, með því að nota Poisson aðhvarf með lagskiptingu m.t.t. meðferðarhópa og aldurs sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni, þar sem verkun bóluefnis = $100 \times (1 - \text{hlutfallsleg áhætta})$ (Zou 2004).

⁴ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30% í áætluðu aðalstaðfestingargreiningunni.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því sjö dögum eftir skammt 2 var 91,53% (95% öryggisbil: 83,31; 95,70). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 16.880 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 4 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 7.886 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum sýndi að mat á verkunarpunktum var svipað hjá körlum og konum og hjá mismunandi kynþáttum og á milli þátttakenda með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi. Enginn mikilvægur munur var á heildarverkun bóluefnisins hjá þeim þátttakendum sem voru í aukinni hættu á alvarlegum COVID-19, þar með talið þeim sem voru með 1 eða fleiri undirliggjandi sjúkdóm sem eykur líkurnar á alvarlegum COVID-19 (t.d. BMI ≥ 30 kg/m², langvinnan lungnasjúkdóm, sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdóm og langvinnan nýrnasjúkdóm).

Niðurstöður um verkun endurspegla skráningu í rannsókna á tímabili þegar stofnar sem skilgreindir voru sem varhugaverð afbrigði (Variants of Concern) eða afbrigði sem fylgst er með (Variants Being Monitored) voru aðallega að ganga í löndunum tveimur (Bandaríkjunum og Mexíkó) þar sem rannsóknin var gerð. Raðgreiningargögn lágu fyrir hjá 70 af 90 endapunktstilvikum (78%). Af þeim voru 54 af 70 (77%) greind sem varhugaverð afbrigði eða afbrigði sem fylgst er með. Algengustu varhugaverðu afbrigðin/afbrigðin sem fylgst er með voru Alfa í 52/90 tilvikum (58%), beta (2/90, 2%), gamma (3/90, 3%), jóta í 9/90 tilvikum (10%), og epsilon (19/90, 21%).

Verkun hjá unglinum á aldrinum 12 til 17 ára

Mat á verkun og ónæmingargetu Nuvaxovid hjá unglinum á aldrinum 12 til 17 ára fór fram í Bandaríkjunum í yfirstandandi útvíkkaðri rannsókn fyrir börn af 3. stigs fjölsetra, slembiröðuðu, blinduðu (observer-blinded), samanburðarrannsókninni 2019nCoV-301. Alls var 1.799 þátttakendum raðað í hlutfallinu 2:1 til að fá tvo skammta af Nuvaxovid (n=1.205) eða lyfleysu (n=594) með inndælingu í vöðva með 21 dags millibili, en þeir skipuðu verkunarþýðið samkvæmt rannsóknaráætlun. Þátttakendur með staðfest smit eða fyrra smit SARSCoV-2 við slembiröðun í rannsókna voru ekki teknir með í aðalgreiningu m.t.t. verkunar.

Inntöku unglunga var lokið í júní 2021. Fylgst var með þátttakendum í allt að 24 mánuði eftir seinni skammt fyrir mat á öryggi, verkun og ónæmingargetu gegn COVID-19. Eftir 60 daga öryggis eftirfylgnitímabil var unglingunum sem fengu upphaflega lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem fengu upphaflega Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun”). Öllum þátttakendum var boðið tækifæri til að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

COVID 19 var skilgreint sem fyrsta atvik af PCR staðfestum, vægum, miðlungs eða alvarlegum COVID-19 með að minnsta kosti eitt eða fleiri fyrirfram skilgreind sjúkdómseinkenni innan sérhvers alvarleikaflokks. Vægur COVID-19 var skilgreindur sem hiti, nýtilkominn hósti eða a.m.k. 2 önnur COVID-19 einkenni til viðbótar.

Það voru 20 tilvik af PCR-staðfestum vægum COVID-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5%], lyfleysa, n=14 [2,4%]) sem leiddu til punktmats á verkun sem var 79,5% (95% öryggisbil: 46,8%, 92,1%).

Á tíma þessarar greiningar, var Delta (B.1.617.2 og AY línur) afbrigðið áhyggjuefni (variant of concern, VOC), það afbrigði sem var ráðandi í Bandaríkjunum og var til staðar í öllum þeim tilfellum þar sem raðgreiningargögn liggja fyrir (11/20, 55%).

Ónæmingargeta hjá unglingum 12 til 17 ára

Greining á hlutleysandi mótefnasvörun við SARS-CoV-2 14 dögum eftir skammt 2 (Dagur 35) var framkvæmd hjá unglingum sem tóku þátt og voru sermineikvæðir fyrir anti SARS-CoV 2 kjarnprótíni (nucleoprotein, NP) og PCR-neikvæðir í upphafi rannsóknar. Hlutleysandi mótefnasvörun var borin saman við tilkynnta mótefnasvörun í sermineikvæðum/PCR-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til og með 25 ára úr aðalrannsókninni hjá fullorðnum (Greiningarsett á ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (Per Protocol Immunogenicity, PP-IMM)) eins og kemur fram í töflu 4. Eftirfarandi þrjú skilyrði urðu að vera uppfyllt fyrir jafngildi: lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMT) (GMT 12 til og með 17 ára/GMT 18 til og með 25 ára) >0,67; punktmatt fyrir GMT hlutfall ≥0,82, og lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir mismun á tíðni mótefnamyndunar (SCR) (SCR 12 til og með 17 ára mínus SCR 18 til og með 25 ára) > -10%. Þessum jafngildisskilyrðum var náð.

Tafla 4: Aðlagð hlutfall margfeldismeðaltals míkro-hlutleysingarprófs hlutleysandi mótefnatíttra fyrir SARS-CoV-2 S villigerð veiru á degi 35 í heild og sett fram eftir aldurshópi (PP-IMM greiningarsett)¹

Próf	Tímamunktur	Útvíkkun fyrir börn (12 til og með 17 ára) N=390	Aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) N=416	12 til og með 17 ára samanborið við 18 til og með 25 ára
		GMT 95% CI ²	GMT 95% CI ²	GMR 95% CI ²
Míkro-hlutleysing (1/þynning)	Dagur 35 (14 dagar eftir skammt 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Skammstafanir: ANCOVA = greining á tvíveldissamstæðu; CI = öryggisbil; GMR = hlutfall GMT sem er skilgreint sem hlutfall af 2 GMT til samanburðar á 2 aldurshópum þýðis; GMT= margfeldismeðaltal títra; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; MN = Míkro-hlutleysandi; N = fjöldi þátttakanda í greiningarsetti í hverjum hluta rannsóknar þar sem ekki vantaði niðurstöður úr heimsóknum; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SARS-CoV-2 = alvarlegur bráður öndunarsjúkdómur kórónavírus 2.

¹ Taflan inniheldur aðeins þátttakendur í hópnum sem fékk virkt bóluefni.

² ANCOVA með aldurshóp sem aðaláhrif og grunnildi MN-prófs hlutleysandi mótefna sem skýribreytu var framkvæmd til að meta GMR. Einstök svörunargildi sem voru undir lægri magngreiningarmörkum voru skráð sem hálf lægri magngreiningarmörk.

³ Stendur fyrir (n1, n2) þýði skilgreint sem:

n1 = fjöldi þátttakanda í aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni
n2 = fjöldi þátttakanda í útvíkkaðri rannsókn fyrir börn (12 til og með 17 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni

Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Rannsókn 2 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá þátttakendum 18 til 84 ára, í Bretlandi. Við skráningu í rannsóknina var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára; 65 til 84 ára) til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, voru með krabbameinsgreiningu eða á meðferð við krabbameini, voru með sjálfsofnæmissjúkdóm/ástand, voru á langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða á meðferð með ónæmisglóblínunum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði á síðastliðnum 90 dögum, voru með blæðingasjúkdóm eða á samfelldri meðferð með segavarnarlyfjum; höfðu sögu um ofnæmisviðbrögð og/eða bráðafnæmi, voru barnshafandi eða höfðu greinst með COVID-19 sem var staðfest á rannsóknarstofu. Þátttakendur með sjúkdóm í klínísku jafnvægi, sem er skilgreindur sem sjúkdómur sem þarfnast ekki verulegrar breytingar á meðferð eða sjúkráhúsinnlagnar vegna versunar, síðustu 4 vikurnar fyrir skráningu, voru teknir inn. Þátttakendur þekktu HIV-sýkingu í jafnvægi, lifrabólgu C veirusýkingu (HCV), eða lifrabólgu B veirusýkingu (HBV) voru ekki útilokaðir frá þátttöku.

Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 12 mánuði eftir grunnbólusetninguna til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 13.971 þátttakanda sem fékk annaðhvort Nuvaxovid (n=6.979) eða lyfleysu (n=6.992). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 eftir 21 dag að miðgildi (IQR 21-23), á bilinu 16-45, höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn (tafla 5).

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakanda sem fengu Nuvaxovid og þátttakanda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 56,0 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 72% (n=5.039) voru 18 til 64 ára og 28% (n=1.940) voru 65 til 84 ára; 49% voru konur; 95% voru hvítir; 3% voru asískir; <1% voru af ýmsum kynþáttum, <1% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, <1% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 45% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því 7 dögum eftir skammt 2 var 87,2% (95% öryggisbil: 78,1; 92,5). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 6.979 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 6 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 6.992 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Tafla 5: Greining á verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst að minnsta kosti 7 dögum eftir síðari bólusetningu - (PP-EFF þýði): Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Undirhópur	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% öryggisbil)
	Þáttaken dur N	COVID-19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einsta klingum ¹	Þáttaken dur N	COVID-19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ¹	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þátttakendur	6.979	15 (0,2)	9,47	6.992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}
Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum							
18 til 64 ára	5.039	13 (0,3)	18,86	5.042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8; 93,3) ²
65 til 84 ára	1.940	2 (0,1) ²	7,08	1.950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Meðaltal nýgengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

² Samkvæmt Log-línulegu líkani af tilvikum með því að nota Poisson aðhvarf með lógarítmísku tengifalli (logarithmic link function), meðferðarhóp og lög (aldurshóp og samanlögð svæði) sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni (Zou 2004).

³ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30%, verkun hefur verið staðfest í bráðabirgðagreiningunni.

⁴ Samkvæmt Clopper-Pearson líkani (vegna fárra tilvika), 95% öryggisbil reiknað út með Clopper-Pearson nákvæmri tvíkostaaðferð (exact binomial method) aðlagðri að heildareftirlitstíma.

Þessar niðurstöður endurspeglar skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.1.7 (alfa) afbrigðið var að ganga í Bretlandi. Aðkenning alfa-afbrigðisins miðaðist við úrfellingu S-gens (S gene target failure) samkvæmt PCR-prófi. Niðurstöður fengust fyrir 118 af endapunktstilvikunum 131 (90%). Af þeim voru 80 af 118 (68%) greind sem alfa-afbrigðið og voru hin tilvikin skilgreind sem önnur en alfa (non-Alpha).

Viðbóttarrannsókn á samtímis gjöf viðurkennds bóluefnis við árstíðabundinni inflúensu

Alls fengu 429 þátttakendur samtímis bólusetningu með óvirkjuðum inflúensubóluefnum við árstíðabundinni inflúensu; 217 þátttakendur í viðbóttarrannsókninni fengu Nuvaxovid og 212 fengu lyfleysu. Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu m.t.t. ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol immunogenicity, PP-IMM) fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid (n=190) var miðgildi aldurs 40 ár (á bilinu: 22 til 70 ár); 94% (n=178) voru 18 til 64 ára og 6% (n=12) voru 65 til 84 ára; 43% voru konur; 86% voru hvítir; 14% voru af blönduðum kynþáttum eða þjóðernislegum minnihlutahópum og 27% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm. Samtímis gjöf leiddi ekki til neinnar breytingar á ónæmissvörun við inflúensubóluefninu, mældu með rauðkornakekkjunarprófi (hemagglutination inhibition, HAI). Mótefnasvörun við Nuvaxovid minnkaði um 30% þegar hún var metin með and-gadda IgG prófi og var tíðni mótefnamyndunar svipuð og hjá þátttakendum sem fengu ekki inflúensubóluefni samhliða, sjá kafla 4.5 og kafla 4.8.

Rannsókn 3 (2019nCoV-501)

Rannsókn 3 var rannsókn á stigi 2a/b. Rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá HIV-neikvæðum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem voru með HIV, á aldrinum 18 til 64 ára, í Suður-Afríku. Einstaklingarnir sem voru með HIV voru í lækisfræðilega stöðugu ástandi (án tækifærissýkinga), á mjög virkri og stöðugri andretrovírusmeðferð og voru með HIV-1 veirumagn í blóði <1.000 eintök/ml. Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 2.769 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n=1.413) eða lyfleysu (n=1.356). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, höfðu engin útilokandi frávík samkvæmt rannsóknaráætlun og sýndu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 28 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 39% voru konur; 94% voru svartir/ameríkumenn af afrískum uppruna; 5% voru hvítir; 3% voru af ýmsum kynþáttum, 1% voru asískir og <2% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 5,4% voru HIV-jákvæðir.

Alls 168 tilvik af vægum, miðlungsmiklum eða alvarlegum COVID-19 með einkennum, hjá fullorðnum þátttakendum sem höfðu engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi rannsóknar, voru tekin saman til fullnaðargreiningar (PP-EFF greiningarþýði) á aðalendapunkti verkunar og voru 57 (4,0%) tilvik hjá þeim sem fengu Nuvaxovid samanborið við 111 (8,2%) tilvik hjá þeim sem fengu lyfleysu. Niðurstaðan fyrir verkun Nuvaxovid bóluefnisins var 50,7% (95% öryggisbil: 32,8; 63,9).

Þessar niðurstöður endurspeglar skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.351 (beta) afbrigðið var að ganga í Suður-Afríku.

Örvunarskammtur

Ónæmingargeta í þátttakendum frá 18 ára og eldri

Rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2

Öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var gefin með stökum örvunarskammti (rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2) hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum frá 18 til 84 ára gömlum sem voru sermisneikvæðir gegn SARS-CoV-2 við grunnildi. 254 þátttakendur í heild (heildargreiningarhópur) fengu tvo skammta af Nuvaxovid (0,5 ml, 5 míkrogrömm með 3 vikna millibili) í grunnbólusetningu. Undirhópur 104 þátttakenda fékk örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Einn skammtur af örvunarskammti framkallaði u.þ.b. 84,8-falda aukningu á hlutleysandi mótefni frá margfeldismeðaltali títra sem nam 68,3 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 189) í margfeldismeðaltali títra sem nam 5.834,3 eftir örvunarskammt (dagur 217) og u.þ.b. 6,8-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir skammt 2) sem nam 855,2.

Rannsókn 2019nCoV-501

Í rannsókn 3, 2b/b stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded) samanburðarrannsókn með lyfleysu voru öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts metin hjá heilbrigðum HIV-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem eru með HIV og eru í lækisfræðilega stöðugu ástandi 18 til 64 ára sem voru sermisneikvæðir fyrir SARS-CoV2 við grunnildi. Alls fengu 1.169 þátttakendur (PP-IMM greiningarhópur) örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar með Nuvaxovid (dagur 201). Sýnt var fram á u.þ.b. 52,2-falda aukningu á hlutleysandi mótefnum frá margfeldismeðaltali títra sem nam 69 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 201) í margfeldismeðaltali títra sem nam 3.603 eftir örvunarskammt (dagur 236) og u.þ.b. 5,2-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir 2. skammtinn) sem nam 690.

Öryggi og ónæmingargeta COVID-19 bóluefna sem voru gefin sem örvunarskammtar eftir lok grunnbólusetningar með öðru COVID-19 bóluefni voru metin í óháðri rannsókn í Bretlandi.

Í óháðu, fjölsetra, slembiröðuðu 2. stigs samanburðarrannsókninni að frumkvæði rannsóknaraðila (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) var rannsökuð ónæmingargeta örvunarskammts hjá fullorðnum 30 ára og eldri án forsögu um SARS-CoV-2 veirusýkingu sem staðfest hafði verið af rannsóknarstofu. Nuvaxovid var gefið að minnsta kosti 70 dögum eftir að ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) grunnbólusetningu lauk eða að minnsta kosti 84 dögum eftir að BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) grunnbólusetningu lauk. Hlutleysandi mótefnistítrar sem mældir voru með villigerðarmælingu voru metnir 28 dögum eftir örvunarskammt. Hjá hópnum sem fékk Nuvaxovid fengu 115 þátttakendur tveggja skammta grunnbólusetningu með ChAdOx1 nCov-19 og 114 þátttakendur fengu tveggja skammta grunnbólusetningu með BNT162b2, áður en þeir fengu einn örvunarskammt (0,5 ml) af Nuvaxovid. Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) sýndi örvandi ónæmissvörun burtséð frá því hvaða bóluefni var notað í grunnbólusetningunni.

Örvunarskammtur hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára

Virgni örvunarskammta af Nuvaxovid hjá unglingum 12 til 17 ára er dregin af gögnum sem safnað var um örvunarskammta af bóluefninu hjá fullorðnum í rannsóknum 2019nCoV-101 og 2019nCoV-501, þar sem sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid framkallar sambærilega ónæmissvörun og virkni eftir grunnbólusetninguna hjá unglingum eins og hjá fullorðnum og hæfni til að auka ónæmissvörun af völdum bóluefnis kom fram hjá fullorðnum.

Aldraðir

Nuvaxovid var metið hjá einstaklingum á aldrinum 18 ára og eldri. Samræmi var í verkun Nuvaxovid hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri einstaklingum (18 til 64 ára) fyrir grunnbólusetninguna.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Nuvaxovid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni voru gerðar *in vitro* með Matrix-M ónæmisglæðinum. Sýnt var fram á að ónæmisglæðirinn hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Ekki er búist við krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun var gerð á kvenkyns rottum sem fengu fjóra 5 míkrogramma skammta í vöðva (tvo fyrir þörun og tvo á meðgöngu) af SARS-CoV-2 rS próteini (um það bil 200-faldan 5 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd) ásamt 10 míkrogrömmum af Matrix-M ónæmisglæði (um það bil 40-faldan 50 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd). Engar aukaverkanir tengdar bóluefninu höfðu komið fram, á frjósemi, meðgöngu/mjólkurmyndun eða þroska fósturvísis/fósturs eða afkvæma, eftir 21 dag frá goti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

Ónæmisglæðir (Matrix-M)

Kólesteról
Fosfatíðýlklólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
Kalíumtvívetnisfosfat
Kalíumklóríð
Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

Sjá einnig kafla 2 um ónæmisglæði.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynna það.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

9 mánuðir við 2°C til 8°C, varið gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid JN.1 bóluefni er stöðugt í allt að 12 klukkustundir við 25°C. Geymsla við 25°C er ekki ráðlögð, hvorki til geymslu né flutnings en getur verið leiðbeinandi fyrir ákvarðanir um notkun ef um tímabundin hitafrávik er að ræða á 9 mánaða geymslutímabilinu við 2°C til 8°C.

Rofið hettuglas

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota bóluefnið strax eftir að hettuglasið er rofið. Stakskammta hettuglasinu skal farga eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn, sjá kafla 6.6.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stakskammta hettuglas

0,5 ml af ördreiflu í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og álinnsigli með bláu smelluloki úr plasti.

Hvert hettuglas inniheldur einn skammt sem er 0,5 ml.

Pakkingastærð: 1 stakskammta hettuglas eða 10 stakskammta hettuglös

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal órofið bóluefni við 2°C til 8°C og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka hettuglasið með bóluefninu úr öskjunni í kælinum.
- Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn 0,5 ml skammtur er dreginn upp og gefinn.

Skoðið hettuglasið

- Hvirflið hettuglasinu varlega áður en skammturinn er dreginn upp. Má ekki hrista.

- Hvert hettuglas inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítilega ópallýsandi ördreifðu án sýnilegra agna.
- Skoðið innihald hettuglassins til að athuga hvort sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.

Gefið bóluefnið

- Hvert hettuglas inniheldur umframmagn til þess að tryggja að hægt sé að draga upp einn skammt sem er 0,5 ml úr stakskammta hettuglasinu.
- Draga skal 0,5 ml skammt upp með sæfðri nál í sæfða sprautu og gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva á upphandlegg.
- Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Fargið

- Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/007	10 stakskammta hettuglös (1 skammtur í hverju hettuglasi)
EU/1/21/1618/009	1 stakskammta hettuglas (1 skammtur í hverju hettuglasi)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2021
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 3. október 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. INNIHALDSLÝSING

Þetta eru stakskammta áfylltar sprautur.

Ein stakskammta áfyllt sprauta inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml, sjá kafla 6.5.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) gaddapróteininu* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

Ónæmisglæðir Matrix-M í hverjum 0,5 ml skammti: Hluti-A (42,5 míkrogrömm) og hluti-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti.

* framleiddur með raðbrigðaerfðatækni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýrafrumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreifa (stungulyf).

Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillga ópallýsandi (sýrustig 7,2).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nuvaxovid JN.1 er ætlað til virkrar bólusetningar til að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum sem eru 12 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis skal vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nuvaxovid JN.1 er gefið í vöðva sem stakur skammtur (0,5 ml) fyrir einstaklinga 12 ára og eldri, óháð fyrri bólusetningu.

Einstaklingum sem hafa verið bólusettir áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid JN.1 a.m.k. 3 mánuðum eftir að þeir fengu síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Ónæmisbældir einstaklingar

Gefa má alvarlega ónæmisbældum einstaklingum viðbótarskammt í samræmi við leiðbeiningar í hverju landi fyrir sig, sjá kafla 4.4.

Börn

Öryggi og verkun Nuvaxovid JN.1 fyrir börn yngri en 12 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 65 ára.

Lyfjagjöf

Nuvaxovid JN.1 er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg.

Ekki má dæla bóluefninu í æð, undir húð eða í húð.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en bóluefnið er gefið eru taldar upp í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun bóluefnisins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Bráðaofnæmistilvik hafa verið tilkynnt af völdum Nuvaxovid. Viðeigandi lækni meðferð og -eftirlit skal alltaf vera aðgengilegt ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Mælt er með nánu eftirliti í að minnsta kosti 15 mínútur eftir bólusetningu. Ekki má gefa þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi eftir fyrri skammt af Nuvaxovid annan skammt af bóluefninu.

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hætta er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu með Nuvaxovid. Þetta getur komið fram innan örfárra daga eftir bólusetningu og hefur yfirleitt komið fram innan 14 daga, sjá kafla 4.8.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að framvinda hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu sé ekki frábrugðin því sem gerist með hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu almennt.

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að vera vakandi fyrir einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Ráðleggja skal bólusetnum (þ.m.t. foreldrum eða umönnunaraðilum) að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu svo sem (bráðan og viðvarandi) brjóstverk, mæði eða hjartsláttarónot eftir bólusetningu.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu fylgja viðeigandi leiðbeiningum og/eða ráðfæra sig við sérfræðilækna til að greina og meðhöndla þessa sjúkdóma.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, svo sem æðavíkkunaryfirlið og oföndun eða streitutengd viðbrögð geta komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn svörun við nálarstungu. Mikilvægt er að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir áverka vegna yfirliðs.

Yfirstandandi veikindi

Fresta verður bólusetningu hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að seinka bólusetningu vegna minniháttar sýkingar og/eða lítilsháttar hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva skal gefa bóluefnið með varúð hjá einstaklingum sem eru á segavarnandi meðferð og þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhvern blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrasýki) vegna þess að blæðing eða mar getur komið fyrir eftir gjöf bóluefnisins í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun, öryggi og ónæmissvörun við bóluefninu hafa verið metin hjá takmörkuðum fjölda ónæmisbældra einstaklinga. Verkun Nuvaxovid JN.1 getur verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Tímalengd verndar

Tímalengd verndarinnar sem bóluefnið veitir er ekki þekkt vegna þess að ennþá er verið að ákvarða hana í yfirstandandi klínískum rannsóknum.

Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Ekki er víst að einstaklingar fái fulla vörn fyrr en 7 dögum eftir bólusetninguna. Eins og við á um öll bóluefni veitir Nuvaxovid JN.1 ef til vill ekki vernd hjá öllum sem fá bóluefnið.

Hjálparefni

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og óvirkjaðra Inflúensubóluefna hefur verið metin hjá takmörkuðum fjölda þátttakenda í klínískri viðbótarrannsókn, sem gerð var í könnunarskyni (exploratory clinical trial sub-study), sjá kafla 4.8 og kafla 5.1.

Svörun við SARS-CoV-2 m.t.t. mótefnabindingar, var minni þegar Nuvaxovid var gefið samhliða óvirkjuðu Inflúensubóluefni. Klínískt mikilvægi þess er ekki þekkt.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á gjöf Nuvaxovid JN.1 samhliða öðrum bóluefnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun Nuvaxovid hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu, sjá kafla 5.3.

Eingöngu skal íhuga notkun Nuvaxovid JN.1 á meðgöngu þegar mögulegur ávinningur vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir móðurina og fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Nuvaxovid JN.1 skilst út í brjóstamjólk.

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti þar sem altæk útsetning Nuvaxovid JN.1 hjá konum með barn á brjósti er óveruleg.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eiturvekana á æxlun, sjá kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nuvaxovid JN.1 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hinsvegar geta sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 haft áhrif tímabundin á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)

Samantekt á öryggi eftir grunnbólusetningu

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar eftir gjöf á Nuvaxovid skammti við grunnbólusetningu voru eymsli á stungustað (75%), verkur á stungustað (62%), þreyta (53%), vöðvaverkir (51%), höfuðverkur (50%), lasleiki (41%), liðverkir (24%), og ógleði eða uppköst (14%). Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Á heildina litið var tíðni aukaverkana hærri hjá yngri aldurshópum: hjá fullorðnum á aldrinum 18 til allt að 65 ára en hjá þeim sem voru 65 ára og eldri.

Algengara var að staðbundnar og altækar aukaverkanir væru tilkynntar eftir skammt 2 en skammt 1.

Eftir samhliða gjöf með bóluefni gegn árstíðabundinni influensu hefur verið tilkynnt um hærri tíðni staðbundinna aukaverkana á stungustað Nuvaxovid (70,1% eftir skammt 1 og 85,0% eftir skammt 2) og almennra aukaverkana (60,1% eftir skammt 1 og 69,7% eftir skammt 2).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi Nuvaxovid hjá unglingum var metið með milligreiningu á útvíkkaðri rannsókn fyrir börn á yfirstandandi 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu (Rannsókn 2019nCoV-301). Öryggisgögnum var safnað hjá 2.232 þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára, með og án vísbendinga um fyrra SARS-CoV-2 smit, í Bandaríkjunum sem höfðu fengið

a.m.k. einn skammt af Nuvaxovid (n=1.487) eða lyfleysu (n=745). Lýðfræðilegir eiginleikar voru svipaðir meðal þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (71%), verkur á stungustað (67%), höfuðverkur (63%), vöðvaverkir (57%), þreyta (54%), lasleiki (43%), ógleði eða uppköst (23%), liðverkir (19%), og hiti (17%). Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika og var miðgildi tímalengdar 2 dagar eða styttra fyrir staðbundnar aukaverkanir og 1 dagur eða styttra fyrir altækar aukaverkanir eftir bólusetningu.

Samantekt á öryggi eftir örvunarskammt

Þátttakendur 18 ára og eldri

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá þátttakendum sem fengu örvunarskammt af Nuvaxovid eftir tveggja skammta grunnbólusetninguna voru eymsli á stungustað (73%), verkur á stungustað (61%), þreyta (53%), vöðvaverkir (52%), höfuðverkur (46%), lasleiki (41%), og liðverkir (26%).

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára

Öryggi örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í milligreiningu á yfirstandandi 3. stigs rannsókn (rannsókn 2019nCoV-301). Alls fengu 1.499 þátttakendur örvunarskammt um það bil 9 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Undirhópur 220 þátttakenda sem fengu örvunarskammtinn var metinn fyrir aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með og komu fram innan 7 daga eftir örvunarskammtinn (Ad Hoc Booster Safety Analysis Set), af þeim luku 190 við rafrænu dagbókina.

Aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með höfðu hærri tíðni og voru alvarlegri hjá unglingum samanborið við fullorðna. Algengustu aukaverkanirnar sem fylgst var sérstaklega með voru eymsli á stungustað (72%), höfuðverkur (68%), þreyta (66%), verkur á stungustað (64%), vöðvaverkir (62%), lasleiki (47%) og ógleði/uppköst (26%) vörðu að miðgildi 1 til 2 daga eftir bólusetningu. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá þátttakendum frá því að örvunarskammturinn var gefinn þar til 28 dögum eftir gjöf.

Nuvaxovid JN.1 (Omicron-aðlagð Nuvaxovid)

Dregin er ályktun um öryggi Nuvaxovid JN.1 út frá öryggisupplýsingum um Nuvaxovid-bóluefnið (upprunalegt, Wuhan-stofn) og öryggisupplýsingum aðlagða Omicron BA.5 bóluefnisins.

Örvunarskammtur af Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 og tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefninu var metinn í yfirstandandi 3. stigs rannsókn hjá þátttakendum 18 ára og eldri (2019nCoV-311 2. hluti). Í þessari rannsókn fékk 251 þátttakandi örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), 254 fengu örvunarskammt af eingildu Omicron BA.5 og 259 þátttakendur fengu örvunarskammt af Nuvaxovid tvígildu upprunalegt/Omicron BA.5. Miðgildi eftirfylgnitíma eftir bólusetningu með upprunalega örvunarskammtinum var 48 dagar fram til lokadags gagnasöfnunar hinn 31. maí 2023.

Heildaröryggissniðið fyrir Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5 örvunarskammtana var áþekkt því sem sést hefur eftir örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn). Algengustu aukaverkanirnar voru eymsli á stungustað (> 50%), verkur á stungustað (> 30%), þreyta (> 30%), höfuðverkur (> 20%), vöðvaverkir (> 20%) og lasleiki (> 10%). Engar nýjar aukaverkanir komu fram vegna örvunarskammta af Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5. Í 2. hluta rannsóknarinnar 2019nCov-311 var tíðni aukaverkanatilvika sem bóluefni olli, jafnt staðbundin og altæk, hærri hjá konum en körlum fyrir öll bóluefni sem prófuð voru.

Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram, byggja tíðniflokkar á öryggi Nuvaxovid samkvæmt gögnum úr fimm klínískum rannsóknum með samtals 30.070 þátttakendum, 18 ára og eldri, sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tveggja skammta grunnbólusetningu með Nuvaxovid (miðgildi eftirfylgni voru 84 dagar eftir seinni skammt) og einni klínískri rannsókn þar sem 13.354 þátttakendur fengu örvunarskammt af bóluefninu að minnsta kosti 6 mánuðum eftir tveggja skammta grunnbólusetningu (miðgildi 11 mánuðir liðu á milli lok grunnbólusetningar og örvunarskammtsins).

Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$);

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$);

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$);

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$);

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$);

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu á Nuvaxovid hjá einstaklingum 12 ára og eldri

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Blóð og eitlar			Eitlastækkanir		
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmi
Taugakerfi	Höfuðverkur				Náladofi Tilfinningavannæmi
Hjarta					Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
Æðar			Háþrýstingur ^d		
Meltingarfæri	Ógleði eða uppköst ^a				
Húð og undirhúð			Útbrot Roðapöt Kláði Ofsakláði		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir ^a Liðverkir ^a				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Eymsli á stungustað ^a Verkur á stungustað ^a Þreyta ^a Lasleiki ^{a,b}	Roði á stungustað ^{a,c} Þroti á stungustað ^a Hiti ^e Verkur í útlím	Kláði á stungustað Kuldahrollur	Hiti á stungustað	

a Tíðni þessara aukaverkana var hærri eftir síðari skammtinn.

b Þetta hugtak fól einnig í sér aukaverkanir tilkynntar sem influensulík veikindi.

c Þetta hugtak felur í sér bæði roða á stungustað og roðapöt á stungustað (algengar).

d Ekki var tilkynnt um háþrýsting hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára í klínísku rannsókninni.

e Oftar var tilkynnt um hita hjá unglingum á aldrinum 12 til og með 17 ára heldur en hjá fullorðnum og hann var mjög algengur eftir seinni skammtinn hjá unglingum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meðan á klínísku rannsóknunum stóð sást augin tíðni háþrýstings í kjölfar bólusetningar með Nuvaxovid (n=46; 1,0%) í samanburði við lyfleysu (n=22; 0,6%), hjá eldri einstaklingum, á fyrstu 3 dögum eftir bólusetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#) og tiltaka lotunúmer ef það liggur fyrir.

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá tilvikum um ofskömmtnun. Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa eftirlit með lífsmörkum og mælt er með mögulegri meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, undireining próteins, ATC-flokkur: J07BN04

Verkunarháttur

Nuvaxovid er gert úr hreinsuðu SARS-CoV-2 Omicron JN.1 raðbrigða gadda(S)próteini í fullri lengd sem er læst í samrunalögun sinni (prefusion conformation). Viðbót saponín-grundvallaðs Matrix-M ónæmisglæðis auðveldar virkjun frumnanna í ósértæka ónæmiskerfinu, sem eykur mögnun S-prótein-sértækrar ónæmissvörunar. Þessir tveir þættir í bóluefninu kalla fram B- og T-frumu ónæmissvörun við S-próteininu, þ.m.t. hlutleysandi mótefni, sem geta lagt sitt af mörkum til verndar gegn COVID-19.

Nuvaxovid JN.1 (Omicron-aðlagð Nuvaxovid)

Dregin er ályktun um verkun Nuvaxovid JN.1 út frá upplýsingum um verkun Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) bóluefnisins og upplýsingum um ónæmissvörun aðlagða bóluefnisins sem byggir á Omicron BA.5 stofninum.

Í rannsókn 2019nCoV-311 2. hluti fengu samtals 694 þátttakendur 18 ára og eldri, sem voru metnir með tilliti til ónæmissvörunar og höfðu áður fengið 3 eða fleiri skammta af Pfizer-BioNTech COVID-19 bóluefninu eða Moderna COVID-19 bóluefninu, eitt af eftirfarandi sem örvunarskammt: Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefnið eða Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron B.5 bóluefnið. Örvunarskammtarnir voru gefnir að miðgildi 11 – 13 mánuðum eftir síðustu bólusetningu, í sömu röð. Hlutföll margfeldismeðaltala (GMRs) og sermissvörunarhraði voru metin 1 mánuði eftir bólusetningu.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á yfirburði með tilliti til magns gerviveiruhlutleysandi mótefnatíttra (ID₅₀) og að verkun sé ekki lakari með tilliti til sermissvörunarhraða ónæmissvörunar gegn Omicron BA.5 sem framkallað var með skammti af Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefninu miðað við svörun sem kom fram með skammti af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og til að meta að verkun sé ekki lakari með tilliti

til magns ID₅₀ fyrir upprunalega SAR-CoV-2 stofninn fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið samanborið við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn).

Sýnt var fram á yfirburði ID₅₀ gegn Omicron BA.5 fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn), þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) voru > 1. Sýnt var fram á að verkun ID₅₀ gegn hinu upprunalega fyrir Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnið miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var ekki lakari, þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals voru > 0,67.

Sýnt var fram á að sermissvörunarhraði Nuvaxovid tvígilda upprunalega/Omicron BA.5 bóluefnisins við Omicron BA.5 afbrigðinu miðað við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var ekki lakari þar sem neðri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir mun á hlutfalli þátttakenda með sermissvörun var > - 5%. Sjá frekari upplýsingar í töflu 2.

Meðal könnunargreininga á ónæmisgetu var mat á GMT-hlutfalli ID₅₀ og muninum á sermissvörunarhraða fyrir Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefnið samanborið við Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn). GMT hlutfallið eftir örvunarskammt með Nuvaxovid eingildu Omicron BA.5 bóluefni samanborið við örvunarskammt af Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var 2,5 (tvíhliða 95% öryggisbil: 2,10; 2,94). Munurinn á sermissvörunarhraða milli örvunarskammts með Nuvaxovid eingilda Omicron BA.5 bóluefninu og örvunarskammts með Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) var 33,2% (tvíhliða 95% öryggisbil: 25,4%; 40,7%). Þó þessi viðbrögð hafi ekki verið metin formlega hefðu þau uppfyllt þrjú árangursskilyrði rannsóknarinnar.

Tafla 2: Gerviveiruhlutleysandi mótefnatítrar (ID₅₀) Omicron BA.5 og Wuhan og sermissvörunarhraði eftir bólusetningu með örvunarskömmtum með Nuvaxovid eingildu BA.5 bóluefni, Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) og Nuvaxovid tvígildu upprunalega/Omicron BA.5 bóluefni – hlutmengi prófunar á PP gerviveiruhlutleysingu; Rannsókn 2019nCoV-311 2. hluti.

Breytur	Þátttakendur ≥ 18 ára					
	Nuvaxovid eingildt Omicron BA.5	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)	Nuvaxovid tvígilt upprunalegt/Omicron BA.5	Tvígilda á móti upprunalega Uppfylling prófunar á tilgátu	Eingilda Omicron BA.5 á mót upprunalega	Eingilda Omicron BA.5 á móti tvígilda
Gerviveiruhlutleysing Omicron BA.5						
Upphafsgildi ¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
95% öryggisbil ²	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6			
Dagur 28						
n1	235	227	231	GMTR, skilyrði fyrir yfirburðum LB 95% öryggisbil > 1,0		
Aðlagð GMT ³	1.279,1	515,1	1.017,8	2,0 JÁ	2,5 NT	1,3 NT
95% öryggisbil ²	1.119,7; 1.461,1	450,4; 589,0	891,0; 1.162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50
GMFR miðað við dag 0	4,4	1,8	3,6			

Breytur	Þátttakendur ≥ 18 ára					
	Nuvaxovid eingildt Omicron BA.5	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)	Nuvaxovid tvígilt upprunalegt/Omicron BA.5	Tvígilda á móti upprunalega Uppfylling prófunar á tilgátu	Eingilda Omicron BA.5 á mót upprunalega	Eingilda Omicron BA.5 á móti tvígilda
95% öryggisbil ²	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Munur á SRR ⁶ , skilyrði fyrir jafngildi LB 95% öryggisbil > -5%		
SRR ≥ 4 -föld aukning, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 JÁ	33,2 NT	5,7 NT
95% CI ⁵	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
Hlutleysing á gerviveiru (upprunalegt, Wuhan)						
Upphafsgildi¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1.355,4	1.259,7	1.222,1			
95% öryggisbil ²	1.141,7; 1.609,2	1.044,1; 1.519,8	1.024,5; 1.457,9			
Dagur 28						
n1	236	227	231	GMTR, skilyrði fyrir jafngildi LB 95% öryggisbil > 0,67		
Aðlagð GMT ³	2.010,2	2.205,6	2.211,1	1,0 JÁ	0,9	0,9
95% öryggisbil ²	1.766,6; 2.310,1	1.926,4; 2.525,1	1.932,9; 2.529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09
GMFR miðað við dag 0	1,6	1,9	1,9			
95% öryggisbil ²	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Munur á SRR ⁶		
SRR ≥ 4 -föld aukning, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95% öryggisbil ⁵	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Skammstafanir: CI = öryggisbil; GMFR = margfeldismeðaltal hækkunar; GMT = margfeldismeðaltal títra; GMTR = hlutfall margfeldismeðaltal títra; ID₅₀ = 50% hamlandi þynning; LB = lægri mörk; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; n1 = fjöldi þátttakenda í prófssértæka PP-IMM greiningarsettinu í hverri heimsókn og vantaði ekki gögn fyrir; n2 = fjöldi þátttakenda í prófssértæka PP-IMM greiningarsettinu sem vantaði ekki gögn fyrir, bæði á degi 0 og degi 28; n3 = fjöldi þátttakenda sem tilkynnti ≥ 4 -falda aukningu með hlutföllum reiknuðum út frá n2 sem nefnara; NT = ekki prófað; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SRR = sermissvörunarhraði.

¹ Upphafsgildi var skilgreint sem síðasta mat sem vantaði ekki áður en örvunarbólusetning fór fram.

² 95% öryggisbilin fyrir GMT og GMFR voru reiknuð út á grundvelli t-dreifingar log-umbreyttu gildanna og síðan umbreytt aftur í upprunalega kvarðann til framsetningar.

³ ANCOVA (greining á tvíveldissamstæðu) með bóluefnishóp og aldurshóp (18-54, ≥ 55 ára) sem föst áhrif og upphafsgildi (dagur 0) sem fylgibreytu var framkvæmd sem innihélt alla bóluefnahópa til að meta aðlagð GMT fyrir alla bóluefnahópa. Hver samanburður í þorum tók eingöngu til gagnanna frá tveimur hópum til að meta aðlagð GMTR milli bóluefnahópanna tveggja. Meðalmunur á milli bóluefnahópa og samsvarandi öryggisbilsmarka var síðan aukinn til að fá hlutfallið ID₅₀ GMT og samsvarandi 95% öryggisbil.

⁴ SRR var skilgreint sem hlutfall þátttakenda í hverri heimsókn eftir bólusetningu með títra ≥ 4 -falda hækkun á ID₅₀ frá upphafsgildi ef upphafsgildi er jafnt eða yfir LLOQ eða ≥ 4 -falt LLOQ ef upphafsgildi er undir LLOQ og reiknað út frá n₂ sem nefnara.

⁵ 95% öryggisbil fyrir SRR var reiknað með aðferð Clopper-Pearson.

⁶ 95% öryggisbil fyrir muninn á SRR var reiknað út frá aðferð Miettinen og Nurminen.

Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)

Verkun

Grunnbólusetning

Verkun, öryggi og ónæmingargetu Nuvaxovid er verið að meta í tveimur 3. stigs lykilrannsóknnum með samanburði við lyfleysu, rannsókn 1 (2019nCoV-301) fer fram í Norður-Ameríku og rannsókn 2 (2019nCoV-302) fer fram í Bretlandi og rannsókn 3, sem er 2a/b. stigs rannsókn sem fer fram í Suður-Afríku.

Rannsókn 1 (2019nCoV-301)

Rannsókn 1 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu með aðalrannsókn hjá fullorðnum þátttakendum 18 ára og eldri í Bandaríkjunum og Mexíkó, og útvíkkuð rannsókn fyrir börn á aldrinum 12 til 17 ára í Bandaríkjunum.

Þátttakendur 18 ára og eldri

Við inntöku í aðalrannsóknina, hjá fullorðnum, var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára og ≥ 65 ára) og þeim skipt í hlutfallinu 2:1 til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, voru með virkt krabbamein eða voru í krabbameinslyfjameðferð, í langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða í meðferð með ónæmisglóblínunum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði síðastliðna 90 daga, voru barnshafandi eða með barn á brjósti, eða höfðu greinst með COVID-19 sem staðfest var á rannsóknarstofu. Þátttakendur með annan undirliggjandi sjúkdóm sem var í klínísku jafnvægi voru teknir inn, sem og þátttakendur með HIV-sýkingu sem var undir góðri stjórn.

Skráningu fullorðinna lauk í febrúar 2021. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 24 mánuði eftir síðari skammtinn til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19. Eftir söfnun nægilegra öryggisgagna til að styðja umsókn um markaðsleyfi með skilyrtu samþykki, var þeim sem upphaflega fengu lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem upphaflega fengu Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun“). Öllum þátttakendum var boðið að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (vísað til sem greiningarþýði m.t.t. verkunar [Per-Protocol Efficacy (PP-EFF)] samkvæmt rannsóknaráætlun) tók til 24.784 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n = 16.898) eða lyfleysu (n = 7.886), fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, miðgildi 21 dagur [IQR 21-23], á bilinu 20-60), höfðu engin útilokandi frávík samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þeirra sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 47 ár (á bilinu: 18 til 95 ár); 88% (n = 14.908) voru 18 til 64 ára og 12% (n = 1.990) voru 65 ára og eldri; 48% voru konur; 94% voru frá Bandaríkjunum og 6% voru frá Mexíkó; 76% voru hvítir, 11% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, 6% voru ameríkumenn af indíánauppruna (þ.m.t. frumbyggjar Ameríku) eða frumbyggjar Alaska, og 4% voru asískir; 22% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku. Að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdómur eða eiginleiki vegna lífshátta, sem tengist aukinni hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi, var til staðar hjá 16.100 (95%) þátttakendum. Undirliggjandi sjúkdómar voru: offita (líkamsþyngdarstuðull [body mass index, BMI]) ≥ 30 kg/m²; langvinnur lungnasjúkdómur; sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdómur; langvinnur nýrnasjúkdómur og HIV-veirusýking. Aðrir áhættuþættir voru aldur ≥ 65 ár (með eða án undirliggjandi

sjúkdóma) eða aldur <65 ár með undirliggjandi sjúkdómum og/eða aðstæður á heimili eða í vinnu þar sem þekkt og tíð útsetning var fyrir SARS-CoV-2 eða mjög mikið þéttbýli.

COVID-19 tilvik voru staðfest með PCR-prófi (polymerase chain reaction, PCR) á miðlægri rannsóknarstofu. Verkun bóluefnisins er sett fram í töflu 3.

Tafla 3: Verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst allt frá 7 dögum eftir síðari bólusetningu¹ - PP-EFF greiningarþýði; rannsókn 2019nCoV-301

Undirhópur	Nuvaxovid			Lyfleysa			% Verkun bóluefnis (95% CI)
	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ²	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einst aklingum ²	Þátttake ndur N	COVID- 19 tilvik n (%) ³	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstak lingum ²	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þátttakendur	16.880	18 (0,1)	3,36	7.814	72 (0,9)	39,74	91,53% (83,31; 95,70) ^{3,4}

¹ Verkun bóluefnis metin hjá þátttakendum án meiriháttar frávíka frá rannsóknaráætlun, sem hafa engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi og hafa ekki yfirstandandi SARS-CoV-2 sýkingu, sem staðfest var á rannsóknarstofu, með upphaf einkenna allt að 6 dögum eftir síðari skammtinn, og sem hafa fengið alla ávísaða skammta rannsóknarboluefnisins.

² Meðaltal nýgengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

³ Samkvæmt log-línulegu líkani af nýgengistíðni fyrir PCR-staðfesta COVID-19 sýkingu, með því að nota Poisson aðhvarf með lagskiptingu m.t.t. meðferðarhópa og aldurs sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni, þar sem verkun bóluefnis = $100 \times (1 - \text{hlutfallsleg áhætta})$ (Zou 2004).

⁴ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30% í áætluðu aðalstaðfestingargreiningunni.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því sjö dögum eftir skammt 2 var 91,53% (95% öryggisbil: 83,31; 95,70). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 16.880 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 4 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 7.886 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum sýndi að mat á verkunarpunktum var svipað hjá körlum og konum og hjá mismunandi kynþáttum og á milli þátttakenda með undirliggjandi sjúkdóma sem tengjast hættu á alvarlegum COVID-19 sjúkdómi. Enginn mikilvægur munur var á heildarverkun bóluefnisins hjá þeim þátttakendum sem voru í aukinni hættu á alvarlegum COVID-19, þar með talið þeim sem voru með 1 eða fleiri undirliggjandi sjúkdóm sem eykur líkurnar á alvarlegum COVID-19 (t.d. BMI ≥ 30 kg/m², langvinnan lungnasjúkdóm, sykursýki af tegund 2, hjarta- og æðasjúkdóm og langvinnan nýrnasjúkdóm).

Niðurstöður um verkun endurspegla skráningu í rannsókna á tímabili þegar stofnar sem skilgreindir voru sem varhugaverð afbrigði (Variants of Concern) eða afbrigði sem fylgst er með (Variants Being Monitored) voru aðallega að ganga í löndunum tveimur (Bandaríkjunum og Mexíkó) þar sem rannsóknin var gerð. Raðgreiningargögn lágu fyrir hjá 70 af 90 endapunktstilvikum (78%). Af þeim voru 54 af 70 (77%) greind sem varhugaverð afbrigði eða afbrigði sem fylgst er með. Algengustu varhugaverðu afbrigðin/afbrigðin sem fylgst er með voru Alfa í 52/90 tilvikum (58%), beta (2/90, 2%), gamma (3/90, 3%), jóta í 9/90 tilvikum (10%), og epsilon (19/90, 21%).

Verkun hjá unglinum á aldrinum 12 til 17 ára

Mat á verkun og ónæmingargetu Nuvaxovid hjá unglinum á aldrinum 12 til 17 ára fór fram í Bandaríkjunum í yfirstandandi útvíkkaðri rannsókn fyrir börn af 3. stigs fjölsetra, slembiröðuðu, blinduðu (observer-blinded), samanburðarrannsókninni 2019nCoV-301. Alls var 1.799 þátttakendum raðað í hlutfallinu 2:1 til að fá tvo skammta af Nuvaxovid (n=1.205) eða lyfleysu (n=594) með inndælingu í vöðva með 21 dags millibili, en þeir skipuðu verkunarþýðið samkvæmt rannsóknaráætlun. Þátttakendur með staðfest smit eða fyrra smit SARSCoV-2 við slembiröðun í rannsókna voru ekki teknir með í aðalgreiningu m.t.t. verkunar.

Inntöku unglunga var lokið í júní 2021. Fylgst var með þátttakendum í allt að 24 mánuði eftir seinni skammt fyrir mat á öryggi, verkun og ónæmingargetu gegn COVID-19. Eftir 60 daga öryggis eftirfylgnitímabil var unglingunum sem fengu upphaflega lyfleysu boðið að fá tvær inndælingar af Nuvaxovid með 21 dags millibili og þeim sem fengu upphaflega Nuvaxovid boðið að fá tvær inndælingar af lyfleysu með 21 dags millibili („blinduð víxlun”). Öllum þátttakendum var boðið tækifæri til að fá áframhaldandi eftirfylgni í rannsókninni.

COVID 19 var skilgreint sem fyrsta atvik af PCR staðfestum, vægum, miðlungs eða alvarlegum COVID-19 með að minnsta kosti eitt eða fleiri fyrirfram skilgreind sjúkdómseinkenni innan sérhvers alvarleikaflokks. Vægur COVID-19 var skilgreindur sem hiti, nýtilkominn hósti eða a.m.k. 2 önnur COVID-19 einkenni til viðbótar.

Það voru 20 tilvik af PCR-staðfestum vægum COVID-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5%], lyfleysa, n=14 [2,4%]) sem leiddu til punktmats á verkun sem var 79,5% (95% öryggisbil: 46,8%, 92,1%).

Á tíma þessarar greiningar, var Delta (B.1.617.2 og AY línur) afbrigðið áhyggjuefni (variant of concern, VOC), það afbrigði sem var ráðandi í Bandaríkjunum og var til staðar í öllum þeim tilfellum þar sem raðgreiningargögn liggja fyrir (11/20, 55%).

Ónæmingargeta hjá unglingum 12 til 17 ára

Greining á hlutleysandi mótefnasvörun við SARS-CoV-2 14 dögum eftir skammt 2 (Dagur 35) var framkvæmd hjá unglingum sem tóku þátt og voru sermineikvæðir fyrir anti SARS-CoV 2 kjarnprótíni (nucleoprotein, NP) og PCR-neikvæðir í upphafi rannsóknar. Hlutleysandi mótefnasvörun var borin saman við tilkynnta mótefnasvörun í sermineikvæðum/PCR-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til og með 25 ára úr aðalrannsókninni hjá fullorðnum (Greiningarsett á ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (Per Protocol Immunogenicity, PP-IMM)) eins og kemur fram í töflu 4. Eftirfarandi þrjú skilyrði urðu að vera uppfyllt fyrir jafngildi: lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir hlutfall margfeldismeðaltals títra (GMT) (GMT 12 til og með 17 ára/GMT 18 til og með 25 ára) >0,67; punktmatt fyrir GMT hlutfall ≥0,82, og lægri mörk tveggja hliða 95% öryggisbils fyrir mismun á tíðni mótefnamyndunar (SCR) (SCR 12 til og með 17 ára mínus SCR 18 til og með 25 ára) > -10%. Þessum jafngildisskilyrðum var náð.

Tafla 4: Aðlagð hlutfall margfeldismeðaltals míkro-hlutleysingarprófs hlutleysandi mótefnatíttra fyrir SARS-CoV-2 S villigerð veiru á degi 35 í heild og sett fram eftir aldurshópi (PP-IMM greiningarsett)¹

Próf	Tímapunntur	Útvíkkun fyrir börn (12 til og með 17 ára) N=390	Aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) N=416	12 til og með 17 ára samanborið við 18 til og með 25 ára
		GMT 95% CI ²	GMT 95% CI ²	GMR 95% CI ²
Míkro-hlutleysing (1/þynning)	Dagur 35 (14 dagar eftir skammt 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Skammstafanir: ANCOVA = greining á tvíveldissamstæðu; CI = öryggisbil; GMR = hlutfall GMT sem er skilgreint sem hlutfall af 2 GMT til samanburðar á 2 aldurshópum þýðis; GMT= margfeldismeðaltal títra; LLOQ = lægri magngreiningarmörk; MN = Míkro-hlutleysandi; N = fjöldi þátttakanda í greiningarsetti í hverjum hluta rannsóknar þar sem ekki vantaði niðurstöður úr heimsóknum; PP-IMM = ónæmingargeta samkvæmt rannsóknaráætlun; SARS-CoV-2 = alvarlegur bráður öndunarsjúkdómur kórónavírus 2.

¹ Taflan inniheldur aðeins þátttakendur í hópnum sem fékk virkt bóluefni.

² ANCOVA með aldurshóp sem aðaláhrif og grunnildi MN-prófs hlutleysandi mótefna sem skýribreytu var framkvæmd til að meta GMR. Einstök svörunargildi sem voru undir lægri magngreiningarmörkum voru skráð sem hálf lægri magngreiningarmörk.

³ Stendur fyrir (n1, n2) þýði skilgreint sem:

n1 = fjöldi þátttakanda í aðalrannsókn fyrir fullorðna (18 til og með 25 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni
n2 = fjöldi þátttakanda í útvíkkaðri rannsókn fyrir börn (12 til og með 17 ára) sem vantaði ekki niðurstöður fyrir hlutleysandi mótefni

Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Rannsókn 2 var 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá þátttakendum 18 til 84 ára, í Bretlandi. Við skráningu í rannsóknina var þátttakendum lagskipt eftir aldri (18 til 64 ára; 65 til 84 ára) til að fá Nuvaxovid eða lyfleysu. Þátttakendur voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir voru með marktæka ónæmisbælingu vegna sjúkdóms sem veldur skertri ónæmissvörun, voru með krabbameinsgreiningu eða á meðferð við krabbameini, voru með sjálfsofnæmissjúkdóm/ástand, voru á langvinnri ónæmisbælandi meðferð eða á meðferð með ónæmisglóblínunum eða höfðu fengið lyf unnið úr blóði á síðastliðnum 90 dögum, voru með blæðingasjúkdóm eða á samfelldri meðferð með segavarnarlyfjum; höfðu sögu um ofnæmisviðbrögð og/eða bráðafnæmi, voru barnshafandi eða höfðu greinst með COVID-19 sem var staðfest á rannsóknarstofu. Þátttakendur með sjúkdóm í klínísku jafnvægi, sem er skilgreindur sem sjúkdómur sem þarfnast ekki verulegrar breytingar á meðferð eða sjúkráhúsinnlagnar vegna versnunar, síðustu 4 vikurnar fyrir skráningu, voru teknir inn. Þátttakendur þekktu HIV-sýkingu í jafnvægi, lifrabólgu C veirusýkingu (HCV), eða lifrabólgu B veirusýkingu (HBV) voru ekki útilokaðir frá þátttöku.

Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020. Þátttakendum var fylgt eftir í allt að 12 mánuði eftir grunnbólusetninguna til mats á öryggi og verkun gegn COVID-19.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 13.971 þátttakanda sem fékk annaðhvort Nuvaxovid (n=6.979) eða lyfleysu (n=6.992). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 eftir 21 dag að miðgildi (IQR 21-23), á bilinu 16-45, höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og höfðu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn (tafla 5).

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakanda sem fengu Nuvaxovid og þátttakanda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 56,0 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 72% (n=5.039) voru 18 til 64 ára og 28% (n=1.940) voru 65 til 84 ára; 49% voru konur; 95% voru hvítir; 3% voru asískir; <1% voru af ýmsum kynþáttum, <1% voru svartir eða ameríkumenn af afrískum uppruna, <1% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 45% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm.

Verkun bóluefnisins Nuvaxovid til að koma í veg fyrir COVID-19 frá því 7 dögum eftir skammt 2 var 87,2% (95% öryggisbil: 78,1; 92,5). Engin tilvik alvarlegs COVID-19 voru tilkynnt hjá þeim 6.979 þátttakendum sem fengu Nuvaxovid, samanborið við 6 tilvik alvarlegs COVID-19 sem tilkynnt voru hjá 6.992 þátttakendum sem fengu lyfleysu í PP-EFF greiningarþýðinu.

Tafla 5: Greining á verkun bóluefnis gegn PCR-staðfestum COVID-19 sem hófst að minnsta kosti 7 dögum eftir síðari bólusetningu - (PP-EFF þýði): Rannsókn 2 (2019nCoV-302)

Undirhópur	Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn)			Lyfleysa			% Verkun bóluafnis (95% öryggisbil)
	Þáttakendur N	COVID-19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum ¹	Þáttakendur N	COVID-19 tilvik n (%)	Tíðni á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum ¹	
Aðalendapunktur verkunar							
Allir þáttakendur	6.979	15 (0,2)	9,47	6.992	116 (1,7)	73,88	87,2% (78,1; 92,5) ^{2,3}
Greining á aðalendapunkti verkunar hjá undirhópum							
18 til 64 ára	5.039	13 (0,3)	18,86	5.042	108 (2,1)	158,12	88,1% (78,8; 93,3) ²
65 til 84 ára	1.940	2 (0,1) ²	7,08	1.950	8 (0,4) ²	28,33	75,0% (-25,3; 97,4) ⁴

¹ Meðaltal nýggengistíðni sjúkdóms á ári hjá hverjum 1.000 einstaklingum.

² Samkvæmt Log-línulegu líkani af tilvikum með því að nota Poisson aðhvarf með lógaritmísku tengifalli (logarithmic link function), meðferðarhóp og lög (aldurshóp og samanlögð svæði) sem föst áhrif og harðgerða (robust) skekkjudreifni (Zou 2004).

³ Skilyrðum fyrir gengi aðalendapunkts verkunar náð með undirtölu öryggisbils (lower bound confidence interval, LBCI) >30%, verkun hefur verið staðfest í bráðabirgðagreiningunni.

⁴ Samkvæmt Clopper-Pearson líkani (vegna fárra tilvika), 95% öryggisbil reiknað út með Clopper-Pearson nákvæmri tvíkostaaðferð (exact binomial method) aðlagðri að heildareftirlitstíma.

Þessar niðurstöður endurspeglar skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.1.7 (alfa) afbrigðið var að ganga í Bretlandi. Aðkenning alfa-afbrigðisins miðaðist við úrfellingu S-gens (S gene target failure) samkvæmt PCR-prófi. Niðurstöður fengust fyrir 118 af endapunktstilvikunum 131 (90%). Af þeim voru 80 af 118 (68%) greind sem alfa-afbrigðið og voru hin tilvikin skilgreind sem önnur en alfa (non-Alpha).

Viðbóttarrannsókn á samtímis gjöf viðurkennds bóluefnis við árstíðabundinni inflúensu

Alls fengu 429 þátttakendur samtímis bólusetningu með óvirkjuðum inflúensubóluefnum við árstíðabundinni inflúensu; 217 þátttakendur í viðbóttarrannsókninni fengu Nuvaxovid og 212 fengu lyfleysu. Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í greiningarþýðinu m.t.t. ónæmingargetu samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol immunogenicity, PP-IMM) fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid (n=190) var miðgildi aldurs 40 ár (á bilinu: 22 til 70 ár); 94% (n=178) voru 18 til 64 ára og 6% (n=12) voru 65 til 84 ára; 43% voru konur; 86% voru hvítir; 14% voru af blönduðum kynþáttum eða þjóðernislegum minnihlutahópum og 27% voru með að minnsta kosti einn undirliggjandi sjúkdóm. Samtímis gjöf leiddi ekki til neinnar breytingar á ónæmissvörun við inflúensubóluefninu, mældu með rauðkornakekkjunarprófi (hemagglutination inhibition, HAI). Mótefnasvörun við Nuvaxovid minnkaði um 30% þegar hún var metin með and-gadda IgG prófi og var tíðni mótefnamyndunar svipuð og hjá þátttakendum sem fengu ekki inflúensubóluefni samhliða, sjá kafla 4.5 og kafla 4.8.

Rannsókn 3 (2019nCoV-501)

Rannsókn 3 var rannsókn á stigi 2a/b. Rannsóknin var fjölsetra, slembiröðuð, blinduð (observer-blinded), samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá HIV-neikvæðum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem voru með HIV, á aldrinum 18 til 64 ára, í Suður-Afríku. Einstaklingarnir sem voru með HIV voru í lækisfræðilega stöðugu ástandi (án tækifærissýkinga), á mjög virkri og stöðugri andretrovírameðferð og voru með HIV-1 veirumagn í blóði <1.000 eintök/ml. Skráningu í rannsóknina lauk í nóvember 2020.

Aðalgreiningarþýðið m.t.t. verkunar (PP-EFF) tók til 2. 769 þátttakenda sem fengu annaðhvort Nuvaxovid (n=1.413) eða lyfleysu (n=1.356). Þátttakendur fengu tvo skammta (skammt 1 á degi 0; skammt 2 á degi 21, höfðu engin útilokandi frávik samkvæmt rannsóknaráætlun og sýndu engin merki sem bentu gætu til SARS-CoV-2 sýkingar í 7 daga eftir síðari skammtinn.

Lýðfræðilegir og upphaflegir eiginleikar voru jafnir milli þátttakenda sem fengu Nuvaxovid og þátttakenda sem fengu lyfleysu. Í PP-EFF greiningarþýðinu fyrir þátttakendur sem fengu Nuvaxovid var miðgildi aldurs 28 ár (á bilinu: 18 til 84 ár); 39% voru konur; 94% voru svartir/ameríkumenn af afrískum uppruna; 5% voru hvítir; 3% voru af ýmsum kynþáttum, 1% voru asískir og <2% voru spænskættaðir eða frá Rómönsku Ameríku og 5,4% voru HIV-jákvæðir.

Alls 168 tilvik af vægum, miðlungsmiklum eða alvarlegum COVID-19 með einkennum, hjá fullorðnum þátttakendum sem höfðu engin mótefni (gegn SARS-CoV-2) í upphafi rannsóknar, voru tekin saman til fullnaðargreiningar (PP-EFF greiningarþýði) á aðalendapunkti verkunar og voru 57 (4,0%) tilvik hjá þeim sem fengu Nuvaxovid samanborið við 111 (8,2%) tilvik hjá þeim sem fengu lyfleysu. Niðurstaðan fyrir verkun Nuvaxovid bóluefnisins var 50,7% (95% öryggisbil: 32,8; 63,9).

Þessar niðurstöður endurspeglar skráningu í rannsóknina sem fram fór á tímabili þegar B.1.351 (beta) afbrigðið var að ganga í Suður-Afríku.

Örvunarskammtur

Ónæmingargeta í þátttakendum frá 18 ára og eldri

Rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2

Öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts af Nuvaxovid var metið í 2. stigs, slembiraðari, blindaðri (observer-blinded), klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var gefin með stökum örvunarskammti (rannsókn 2019nCoV-101, hluti 2) hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum frá 18 til 84 ára gömlum sem voru sermisneikvæðir gegn SARS-CoV-2 við grunnildi. 254 þátttakendur í heild (heildargreiningarhópur) fengu tvo skammta af Nuvaxovid (0,5 ml, 5 míkrogrömm með 3 vikna millibili) í grunnbólusetningu. Undirhópur 104 þátttakenda fékk örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Einn skammtur af örvunarskammti framkallaði u.þ.b. 84,8-falda aukningu á hlutleysandi mótefni frá margfeldismeðaltali títra sem nam 68,3 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 189) í margfeldismeðaltali títra sem nam 5.834,3 eftir örvunarskammt (dagur 217) og u.þ.b. 6,8-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir skammt 2) sem nam 855,2.

Rannsókn 2019nCoV-501

Í rannsókn 3, 2b/b stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blinded) samanburðarrannsókn með lyfleysu voru öryggi og ónæmingargeta örvunarskammts metin hjá heilbrigðum HIV-neikvæðum fullorðnum þátttakendum á aldrinum 18 til 84 ára og einstaklingum sem eru með HIV og eru í lækisfræðilega stöðugu ástandi 18 til 64 ára sem voru sermisneikvæðir fyrir SARS-CoV2 við grunnildi. Alls fengu 1.169 þátttakendur (PP-IMM greiningarhópur) örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 6 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar með Nuvaxovid (dagur 201). Sýnt var fram á u.þ.b. 52,2-falda aukningu á hlutleysandi mótefnum frá margfeldismeðaltali títra sem nam 69 áður en örvunarskammtur var gefinn (dagur 201) í margfeldismeðaltali títra sem nam 3.603 eftir örvunarskammt (dagur 236) og u.þ.b. 5,2-falda aukningu frá hámarks margfeldismeðaltals títra (14 dögum eftir 2. skammtinn) sem nam 690.

Öryggi og ónæmingargeta COVID-19 bóluefna sem voru gefin sem örvunarskammtar eftir lok grunnbólusetningar með öðru COVID-19 bóluefni voru metin í óháðri rannsókn í Bretlandi.

Í óháðu, fjölsetra, slembiröðuðu 2. stigs samanburðarrannsókninni að frumkvæði rannsóknaraðila (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) var rannsökuð ónæmingargeta örvunarskammts hjá fullorðnum 30 ára og eldri án forsögu um SARS-CoV-2 veirusýkingu sem staðfest hafði verið af rannsóknarstofu. Nuvaxovid var gefið að minnsta kosti 70 dögum eftir að ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca) grunnbólusetningu lauk eða að minnsta kosti 84 dögum eftir að BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) grunnbólusetningu lauk. Hlutleysandi mótefnistítrar sem mældir voru með villigerðarmælingu voru metnir 28 dögum eftir örvunarskammt. Hjá hópnum sem fékk Nuvaxovid fengu 115 þátttakendur tveggja skammta grunnbólusetningu með ChAdOx1 nCov-19 og 114 þátttakendur fengu tveggja skammta grunnbólusetningu með BNT162b2, áður en þeir fengu einn örvunarskammt (0,5 ml) af Nuvaxovid. Nuvaxovid (upprunalegt, Wuhan-stofn) sýndi örvandi ónæmissvörun burtséð frá því hvaða bóluefni var notað í grunnbólusetningunni.

Örvunarskammtur hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára

Virgni örvunarskammta af Nuvaxovid hjá unglingum 12 til 17 ára er dregin af gögnum sem safnað var um örvunarskammta af bóluefninu hjá fullorðnum í rannsóknum 2019nCoV-101 og 2019nCoV-501, þar sem sýnt hefur verið fram á að Nuvaxovid framkallar sambærilega ónæmissvörun og virkni eftir grunnbólusetninguna hjá unglingum eins og hjá fullorðnum og hæfni til að auka ónæmissvörun af völdum bóluefnis kom fram hjá fullorðnum.

Aldraðir

Nuvaxovid var metið hjá einstaklingum á aldrinum 18 ára og eldri. Samræmi var í verkun Nuvaxovid hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri einstaklingum (18 til 64 ára) fyrir grunnbólusetninguna.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Nuvaxovid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni voru gerðar *in vitro* með Matrix-M ónæmisglæðinum. Sýnt var fram á að ónæmisglæðirinn hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Ekki er búist við krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun var gerð á kvenkyns rottum sem fengu fjóra 5 míkrogramma skammta í vöðva (tvo fyrir þörun og tvo á meðgöngu) af SARS-CoV-2 rS próteini (um það bil 200-faldan 5 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd) ásamt 10 míkrogrömmum af Matrix-M ónæmisglæði (um það bil 40-faldan 5 míkrogramma skammt fyrir menn, miðað við aðlögun að þyngd). Engar aukaverkanir tengdar bóluefninu höfðu komið fram, á frjósemi, meðgöngu/mjólkurmyndun eða þroska fósturvísis/fósturs eða afkvæma, eftir 21 dag frá goti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

Ónæmisglæðir (Matrix-M)

Kólesteról
Fosfatíðýlklólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
Kalíumtvívetnisfosfat
Kalíumklóríð
Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

Sjá einnig kafla 2 um ónæmisglæði.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynna það.

6.3 Geymsluþol

9 mánuðir við 2°C til 8°C, varið gegn ljósi.

Farga skal áfylltu sprautunni eftir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta

0,5 ml af ördreifufu í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpli og hlífðarhettu, án nálar eða pakkað með aðskilinni nál.

Hver áfyllt sprauta inniheldur einn skammt sem er 0,5 ml.

Pakkningastærð:

10 áfylltar sprautur

1 áfyllt sprauta

1 áfyllt sprauta með aðskilinni nál

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal áfyllta sprautu við 2°C til 8°C og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka áfylltu sprautuna úr öskjunni í kælinum.
- Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Skoðið áfylltu sprautuna

- Ekki hrista áfylltu sprautuna.
- Hver áfyllt sprauta inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítilega ópallýsandi ördreifufu án sýnilegra agna.
- Skoðið innihald áfylltu sprautunnar til að athuga hvort sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hlífðarhettuna vantar eða ef hún hefur verið fjarlægð.

- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún lekur eða ef það eru sýnilegar sprungur á henni.

Gefið skammt með áfylltu sprautunni

- Áfyllt sprauta án nálar
 - Nálar fylgja ekki í öskjunum með áfylltu sprautunni.
 - Notið sæfða nál af viðeigandi stærð fyrir inndælingu í vöðva (nálar sem eru 21 g eða þynnri).
- Áfyllt sprauta með aðskilinni nál
 - Notið nál sem fylgir með í pakkningunni.
- Haldið hlífðarhettu áfylltu sprautunnar uppréttri og fjarlægið með því að snúa henni rangsælis þar til hlífðarhettan losnar af. Fjarlægið hlífðarhettuna hægt og rólega. Forðist að toga í hlífðarhettuna á meðan snúið er.
- Festið nálin á sprautuna með því að snúa henni rétsælis þar til nálin hefur verið tryggilega fest.
- Takið hettuna af nálinni þegar hún er tilbúin til lyfjagjafar.
- Gefið allan skammtinn í vöðva, helst í axlarvöðva í upphandlegg.

Fargið

- Fargið áfylltu sprautunni eftir að skammtur hefur verið gefinn.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/011	10 áfylltar sprautur (1 skammtur í hverri sprautu)
EU/1/21/1618/012	1 áfyllt sprauta (1 skammtur í hverri sprautu)
EU/1/21/1618/013	1 áfyllt sprauta + 1 nál (1 skammtur í hverri sprautu)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2021
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 3. október 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Serum Institute of India Pvt. Ltd.

S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, Indland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novavax CZ a.s.

Líbalova 2348/1, Chodov, 149 00 Praha 4, Tékkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á ÖSKJU – 2 HETTUGLÖS; 10 HETTUGLÖS / 10 skammtar

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 raðbrigðagaddapróteini sem er ónæmisglætt með Matrix-M

3. HJÁLPAREFNI

Matrix-M ónæmisglæðir: Hluti-A og hluti-C af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti

Hjálparefni: Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbit 80, kólesteról, fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól), kalíumtvívetnisfosfat, kalíumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifa
10 fjölskammta hettuglös
2 fjölskammta hettuglös
Hvert hettuglas inniheldur 10 skammta sem eru 0,5 ml hver
5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



Fyrir nánari upplýsingar, skannið eða farið á
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Eftir fyrstu ástungu, geymið við 2°C til 8°C, notið innan 12 klukkustunda eða innan 6 klukkustunda við stofuhita (hámark 25°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/001

EU/1/21/1618/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI – FJÖLSKAMMTA HETTUGLAS (10 SKAMMTAR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nuvaxovid stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 skammtar sem eru 0,5 ml hver
5 ml

6. ANNÆÐ

Dagsetning:
Tími:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á ÖSKJU – 2 HETTUGLÖS; 10 HETTUGLÖS / 5 skammtar

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 raðbrigðagaddapróteini sem er ónæmisglætt með Matrix-M

3. HJÁLPAREFNI

Matrix-M ónæmisglæðir: Hluti-A og hluti-C af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti

Hjálparefni: Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbit 80, kólesteról, fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól), kalíumtvívetnisfosfat, kalíumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifa
10 fjölskammta hettuglös
2 fjölskammta hettuglös
Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml hver
2,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



Fyrir nánari upplýsingar, skannið eða farið á
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Eftir fyrstu ástungu, geymið við 2°C til 8°C, notið innan 12 klukkustunda eða innan 6 klukkustunda við stofuhita (hámark 25°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI – FJÖLSKAMMTA HETTUGLAS (5 SKAMMTAR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nuvaxovid stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 skammtar sem eru 0,5 ml hver
2,5 ml

6. ANNÆÐ

Dagsetning:
Tími:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á ÖSKJU – 2 HETTUGLÖS; 10 HETTUGLÖS / 5 skammtar

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid XBB.1.5 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) raðbrigðagaddapróteini sem er ónæmisglætt með Matrix-M

3. HJÁLPAREFNI

Matrix-M ónæmisglæðir: Hluti-A og hluti-C af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti

Hjálparefni: Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbit 80, kólesteról, fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól), kalíumtvívetnisfosfat, kalíumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifa
10 fjölskammta hettuglös
2 fjölskammta hettuglös
Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml hver
2,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



Fyrir nánari upplýsingar, skannið eða farið á
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Eftir fyrstu ástungu, geymið við 2°C til 8°C, notið innan 12 klukkustunda eða innan 6 klukkustunda við stofuhita (hámark 25°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/006

EU/1/21/1618/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI – FJÖLSKAMMTA HETTUGLAS (5 SKAMMTAR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nuvaxovid XBB.1.5 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 skammtar sem eru 0,5 ml hver
2,5 ml

6. ANNAD

Dagsetning:
Tími:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á ÖSKJU – 1 HETTUGLAS; 10 HETTUGLÖS / 1 skammtur

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid XBB.1.5 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) raðbrigðagaddapróteini sem er ónæmisglætt með Matrix-M

3. HJÁLPAREFNI

Matrix M ónæmisglæðir: Hluti A og hluti C af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti

Hjálparefni: Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, kólesteról, fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól), kalíumtvívetnisfosfat, kalíumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifa
10 stakskammta hettuglös
Eitt stakskammta hettuglas
Hvert hettuglas inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml
0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



Fyrir nánari upplýsingar, skannið eða farið á
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MED ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/005

EU/1/21/1618/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI – STAKSKAMMTA HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nuvaxovid XBB.1.5 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur sem er 0,5 ml
0,5 ml

6. ANNÆÐ

Opnið hér

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á ÖSKJU – 1 HETTUGLAS; 10 HETTUGLÖS / 1 skammtur

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) raðbrigðagaddapróteini sem er ónæmisglætt með Matrix-M

3. HJÁLPAREFNI

Matrix M ónæmisglæðir: Hluti A og hluti C af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti

Hjálparefni: Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, kólesteról, fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól), kalíumtvívetnisfosfat, kalíumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifa
10 stakskammta hettuglös
Eitt stakskammta hettuglas
Hvert hettuglas inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml
0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



Fyrir nánari upplýsingar, skannið eða farið á
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MED ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/007

EU/1/21/1618/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI – STAKSKAMMTA HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur sem er 0,5 ml
0,5 ml

6. ANNÆÐ

Opnið hér

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á ÖSKJU – 1 ÁFYLLT SPRAUTA; 10 ÁFYLLTAR SPRAUTUR / 1 skammtur

1. HEITI LYFS

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) raðbrigðagaddapróteini sem er ónæmisglætt með Matrix-M

3. HJÁLPAREFNI

Matrix M ónæmisglæðir: Hluti A og hluti C af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti

Hjálparefni: Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbit 80, kólesteról, fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól), kalíumtvívetnisfosfat, kalíumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifa
10 áfylltar sprautur
1 áfyllt sprauta
1 áfyllt sprauta með nál

Hver áfyllt sprauta inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml
0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.



Fyrir nánari upplýsingar, skannið eða farið á
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MED ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Fargið áfylltu sprautunni eftir að skammtur hefur verið gefinn.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1618/011

EU/1/21/1618/012

EU/1/21/1618/013

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN – ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa
COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur sem er 0,5 ml
0,5 ml

6. ANNÐ

Opnið hér

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nuvaxovid stungulyf, ördreif COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega fyrir bólusetningu. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid
3. Hvernig nota á Nuvaxovid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nuvaxovid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid og við hverju það er notað

Nuvaxovid er bóluefni sem er notað til að koma í veg fyrir COVID-19 sjúkdóm af völdum SARS-CoV-2 veirunnar.

Nuvaxovid er gefið einstaklingum, 12 ára og eldri.

Bóluefnið veldur því að ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) framleiðir mótefni og sérhæfð hvít blóðkorn sem vinna gegn veirunni, til þess að veita vernd gegn COVID-19 sjúkdómnum. Ekkert af innihaldsefnunum í bóluefninu getur valdið COVID-19 sjúkdómi.

2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid

Ekki má gefa Nuvaxovid

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Nuvaxovid er notað ef:

- þú hefur einhvern tímann fengið veruleg eða lífshættuleg ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið inndælingu einhvers annars bóluefnis eða eftir að hafa fengið Nuvaxovid áður
- það hefur einhver tímann liðið yfir þig eftir nálarstungu
- ef þú ert með háan hita (yfir 38°C) eða alvarlega sýkingu. Hinsvegar, getur þú fengið bólusetningu ef þú ert með vægan hita eða sýkingu í efri öndunarvegi svo sem kvef
- þú ert með blæðingarvandamál, færð auðveldlega marbletti eða notar lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa
- ónæmiskerfið þitt starfar ekki eðlilega (skert ónæmissvör) eða þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið (svo sem stóra skammta af barksterum, ónæmisbælandi lyf eða krabbameinslyf).

Aukin hættu er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu (bólgu í gollurshúsi umhverfis hjarta) eftir bólusetningu með Nuvaxovid, sjá kafla 4. Þessi veikindi geta komið í ljós innan örfárra daga eftir bólusetningu og hafa yfirleitt komið fram innan 14 daga.

Eftir bólusetningu skaltu vera vakandi fyrir einkennum um hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu, svo sem mæði, hjartsláttarónotum og brjóstverk, og leita tafarlaust til læknis ef þú færð þessi einkenni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið Nuvaxovid.

Eins og við á um öll bóluefni, mun bólusetning með 2 skömmtum af Nuvaxovid ef til vill ekki vernda alla sem fá það fullkomlega og ekki er þekkt hversu lengi verndin endist.

Börn

Ekki er mælt með notkun Nuvaxovid fyrir börn yngri en 12 ára. Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Nuvaxovid hjá börnum yngri 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Nyxoid

Láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Nuvaxovid sem taldar eru upp í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir) gætu dregið tímabundið úr hæfni þinni til aksturs og notkunar véla (til dæmis yfirliðstilfinning eða sundl eða mikil þreyta).

Ekki má aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir vanlíðan eftir bólusetninguna. Hinkraðu þar til öll áhrif af bóluefninu eru horfin áður en þú ekur eða notar vélar.

Nuvaxovid inniheldur natríum og kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 milligrömm) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Nuvaxovid

Einstaklingar 12 ára og eldri

Þér verður gefið Nuvaxovid í tveimur aðskildum 0,5 ml inndælingum.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun sprauta bóluefninu í upphandleggsvöðva (inndæling í vöðva).

Mælt er með því að þú fáið síðari skammtinn af Nuvaxovid 3 vikum eftir fyrri skammtinn til að fá fulla bólusetningu með þessu bóluefni.

Gefa má örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 3 mánuðum eftir seinni skammtinn hjá einstaklingum 12 ára og eldri.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast náið með þér meðan á inndælingu stendur og í 15 mínútur eftir að því lýkur til að hafa eftirlit með merkjum um ofnæmisviðbrögð.

Ef þú missir af tíma fyrir seinni sprautuna af Nuvaxovid fáðu þá ráð hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú missir af fyrirhugaðri inndælingu, getur verið að þú hafir ekki hlotið nægilega vörn gegn COVID-19 sjúkdómi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir hverfa nokkrum dögum eftir að þær koma fram. Ef aukaverkanir eru viðvarandi, hafðu þá samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Eins og við á um önnur bóluefni gætir þú fundið fyrir verk eða óþægindum á inndælingarstaðnum, eða þú gætir séð roða og þrota á staðnum. Hins vegar hverfa þessi viðbrögð venjulega á nokkrum dögum.

Leitið tafarlaust lækniastað þar ef eftirfarandi einkenni um ofnæmisviðbrögð koma upp:

- yfirliðstilfinning eða vægur svimi
- breytingar á hjartslættinum
- mæði
- önghljóð
- þroti í vörum, andliti eða koki
- ofsakláði eða útbrot
- ógleði eða uppköst
- magaverkir

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- ógleði eða uppköst
- vöðvaverkir
- liðverkir
- eymsli eða verkur á stungustað
- þreytutilfinning
- almenn vanlíðan

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- roði á stungustað
- þroti á stungustað
- hiti ($>38^{\circ}\text{C}$)
- verkur eða óþægindi í handlegg, hendi, fótlegg og/eða fæti (verkur í útlím)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- eitlastækkarir
- hár blóðþrýstingur
- húðkláði, útbrot eða ofsakláði
- húðroði
- húðkláði á stungustað
- kuldahrollur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- hiti á stungustað

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarlegt ofnæmisviðbragð
- óvenjuleg tilfinning í húð svo sem fiðringur eða náladofi
- minnkuð tilfinning eða næmi, einkum í húð (tilfinningavannæmi)
- bólga í hjartavöðva eða bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta sem getur valdið mæði, hjartsláttarónotum eða brjóstverk

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig. Sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nuvaxovid

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur er ábyrgur fyrir réttri geymslu bóluefnisins og förgun lyfjaleifa.

Upplýsingar um geymslu, fyrningardagsetningu, notkun og meðhöndlun eru í kaflanum sem ætlaður er heilbrigðisstarfsfólki, aftast í fylgiseðlinum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nuvaxovid inniheldur

- Einn skammtur (0,5 ml) af Nuvaxovid inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 gaddapróteini* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

* framleiddur með raðbrigðærfdætni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýra-frumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

- Bóluefnið inniheldur Matrix-M sem ónæmisglæði. Ónæmisglæðar eru efni sem eru í sumum bóluefnum til að flýta fyrir, auka og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins. Matrix-M ónæmisglæðir inniheldur hluta-A (42,5 míkrogrömm) og hluta-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillia Saponaria* Molina úrdrætti í hverjum 0,5 ml skammti.
- Önnur innihaldsefni (hjálpafefni) í Nuvaxovid eru:
 - Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
 - Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
 - Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
 - Natríumklóríð
 - Pólýsorbit 80
 - Kólesteról
 - Fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
 - Kalíumtvívetnisfosfat
 - Kalíumklóríð
 - Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
 - Saltsýra (til að stilla sýrustig)
 - Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Nuvaxovid og pakkningastærðir

- Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillaga ópallýsandi (sýrustig 7,2).

5 skammta hettuglas

- 2,5 ml af stungulyfi, ördreifun í hettuglasi með gúmmítappa og bláu smelluloki.
- Pakkningastærð: 2 fjölskammta hettuglös eða 10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml hver.

10 skammta hettuglas

- 5 ml af stungulyfi, ördreifun í hettuglasi með gúmmítappa og bláu smelluloki.
- Pakkningastærð: 2 fjölskammta hettuglös eða 10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 10 skammta sem eru 0,5 ml hver.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov,
149 00 Praha 4
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Skannið kóðann með farsíma til að fá fylgiseðilinn á mismunandi tungumálum.



Eða farið á slóðina: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gefið Nuvaxovid í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg, tvo skammta með 3 vikna millibili.

Gefa má örvunarskammt af Nuvaxovid u.þ.b. 3 mánuðum eftir seinni skammtinn hjá einstaklingum 12 ára og eldri.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal órofið bóluefni í kæli (2°C – 8°C) og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka hettuglasið með bóluefninu úr öskjunni í kælinum.
- Skráið dagsetningu og tímasetningu förgunar á merkimiðann á hettuglasinu. Notið innan 12 klukkustunda við 2°C til 8°C eða 6 klukkustunda við stofuhita (hámark 25°C) frá fyrstu ástungu.

Skoðið hettuglasið

- Hvirflið fjölskammtahettuglasinu varlega áður en og á milli þess sem hver skammtur er dreginn upp. Má ekki hrista.
- Hvert fjölskammta hettuglas inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítillaga ópallýsandi ördreif.
- Skoðið innihald hettuglassins til að athuga hvort aðrar sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.

Gefið bóluefnið

- Hvert hettuglas inniheldur umframmagn til þess að tryggja að hægt sé að draga upp hámarksfjöldann, 5 skammta (hettuglas með 2,5 ml) eða 10 skammta (hettuglas með 5 ml) sem eru 0,5 ml hver.
- Draga skal hvern 0,5 ml skammt upp með sæfðri nál í sæfða sprautu og gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva á upphandlegg.
 - Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.
 - Ekki blanda saman umfram bóluefni úr fleiri hettuglösum.

Geymsla eftir fyrstu nálarstungu

- Geymið rofið hettuglas við 2°C til 8°C í allt að 12 klukkustundir eða við stofuhita (hámark 25°C) í allt að 6 klukkustundir eftir fyrstu ástungu.

Fargið

- Fargið bóluefninu ef það er ekki notað innan 12 klukkustunda þegar það er geymt við 2°C til 8°C eða innan 6 klukkustunda ef það er geymt við stofuhita eftir fyrstu nálarstungu í hettuglasið.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nuvaxovid XBB.1.5 stungulyf, ördreif COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega fyrir bólusetningu. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid XBB.1.5 og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid XBB.1.5
3. Hvernig nota á Nuvaxovid XBB.1.5
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nuvaxovid XBB.1.5
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid XBB.1.5 og við hverju það er notað

Nuvaxovid XBB.1.5 er bóluefni sem er notað til að koma í veg fyrir COVID-19 sjúkdóm af völdum SARS-CoV-2 veirunnar.

Nuvaxovid XBB.1.5 er gefið einstaklingum, 12 ára og eldri.

Bóluefnið veldur því að ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) framleiðir mótefni og sérhæfð hvít blóðkorn sem vinna gegn veirunni, til þess að veita vernd gegn COVID-19 sjúkdómnum. Ekkert af innihaldsefnunum í bóluefninu getur valdið COVID-19 sjúkdómi.

2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid XBB.1.5

Ekki má gefa Nuvaxovid XBB.1.5

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Nuvaxovid XBB.1.5 er notað ef:

- þú hefur einhvern tímann fengið veruleg eða lífshættuleg ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið inndælingu einhvers annars bóluefnis eða eftir að hafa fengið Nuvaxovid eða Nuvaxovid XBB.1.5 áður
- það hefur einhver tímann liðið yfir þig eftir nálarstungu
- ef þú ert með háan hita (yfir 38°C) eða alvarlega sýkingu. Hinsvegar, getur þú fengið bólusetningu ef þú ert með vægan hita eða sýkingu í efri öndunarvegi svo sem kvef
- þú ert með blæðingarvandamál, færð auðveldlega marbletti eða notar lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa
- ónæmiskerfið þitt starfar ekki eðlilega (skert ónæmissvörun) eða þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið (svo sem stóra skammta af barksterum, ónæmisbælandi lyf eða krabbameinslyf).

Aukin hættu er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu (bólgu í gollurshúsi umhverfis hjarta) eftir bólusetningu með Nuvaxovid, sjá kafla 4. Þessi veikindi geta komið í ljós innan örfárra daga eftir bólusetningu og hafa yfirleitt komið fram innan 14 daga.

Eftir bólusetningu skaltu vera vakandi fyrir einkennum um hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu, svo sem mæði, hjartsláttarónotum og brjóstverk, og leita tafarlaust til læknis ef þú færð þessi einkenni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið Nuvaxovid XBB.1.5.

Eins og við á um öll bóluefni, mun bólusetning með stökum skammti af Nuvaxovid XBB.1.5 ef til vill ekki vernda alla sem fá það fullkomlega og ekki er þekkt hversu lengi verndin endist.

Börn

Ekki er mælt með notkun Nuvaxovid XBB.1.5 fyrir börn yngri en 12 ára. Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Nuvaxovid XBB.1.5 hjá börnum yngri 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Nuvaxovid XBB.1.5

Láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Nuvaxovid XBB.1.5 sem taldar eru upp í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir) gætu dregið tímabundið úr hæfni þinni til aksturs og notkunar véla (til dæmis yfirliðstilfinning eða sundl eða mikil þreyta).

Ekki má aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir vanlíðan eftir bólusetninguna. Hinkraðu þar til öll áhrif af bóluefninu eru horfin áður en þú ekur eða notar vélar.

Nuvaxovid XBB.1.5 inniheldur natríum og kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 milligrömm) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Nuvaxovid XBB.1.5

Einstaklingar 12 ára og eldri

Þér verður gefið Nuvaxovid XBB.1.5 í stökum skammti með 0,5 ml inndælingu.

Ef þú hefur verið bólusett(ur) áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid XBB.1.5 a.m.k. 3 mánuðum eftir að þú fékkst síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun sprauta bóluefninu í vöðva, yfirleitt upphandleggsvöðva.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast náið með þér meðan á inndælingu stendur og í 15 mínútur eftir að henni lýkur til að hafa eftirlit með merkjum um ofnæmisviðbrögð.

Gefa má viðbótarskammta (0,5 ml) af Nuvaxovid XBB.1.5 samkvæmt fyrirmælum læknisins, að teknu tilliti til klíníks ástands þíns í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ef ónæmiskerfi þitt virkar ekki sem skyldi kunna viðbótarskammtar að vera gefnir í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir hverfa nokkrum dögum eftir að þær koma fram. Ef aukaverkanir eru viðvarandi, hafðu þá samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Eins og við á um önnur bóluefni gætir þú fundið fyrir verk eða óþægindum á inndælingarstaðnum, eða þú gætir séð roða og þrota á staðnum. Hins vegar hverfa þessi viðbrögð venjulega á nokkrum dögum.

Leitið tafarlaust lækni-aðstoðar ef eftirfarandi einkenni um ofnæmisviðbrögð koma upp:

- yfirliðstilfinning eða vægur svimi
- breytingar á hjartslættinum
- mæði
- önghljóð
- þroti í vörum, andliti eða koki
- ofsakláði eða útbrot
- ógleði eða uppköst
- magaverkir

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- ógleði eða uppköst
- vöðvaverkir
- liðverkir
- eymsli eða verkur á stungustað
- þreytutilfinning
- almenn vanlíðan

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- roði á stungustað
- þroti á stungustað
- hiti ($>38^{\circ}\text{C}$)
- verkur eða óþægindi í handlegg, hendi, fótlegg og/eða fæti (verkur í útlím)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- eitlastækkanir
- hár blóðþrýstingur
- húðkláði, útbrot eða ofsakláði
- húðroði
- húðkláði á stungustað
- kuldahrollur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- hiti á stungustað

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarlegt ofnæmisviðbragð
- óvenjuleg tilfinning í húð svo sem fiðringur eða náladofi
- minnkuð tilfinning eða næmi, einkum í húð (tilfinningavannæmi)
- bólga í hjartavöðva eða bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta sem getur valdið mæði, hjartsláttarónotum eða brjóstverk

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig. Sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nuvaxovid XBB.1.5

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur er ábyrgur fyrir réttri geymslu bóluefnisins og förgun lyfjaleifa.

Upplýsingar um geymslu, fyrningardagsetningu, notkun og meðhöndlun eru í kaflanum sem ætlaður er heilbrigðisstarfsfólki, aftast í fylgiseðlinum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nuvaxovid XBB.1.5 inniheldur

- Einn skammtur (0,5 ml) af Nuvaxovid XBB.1.5 inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) gaddapróteini* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

* framleiddur með raðbrigðærðatækni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýra-frumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

- Bóluefnið inniheldur Matrix-M sem ónæmisglæði. Ónæmisglæðar eru efni sem eru í sumum bóluefnum til að flýta fyrir, auka og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins. Matrix-M ónæmisglæðir inniheldur hluta-A (42,5 míkrogrömm) og hluta-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillaia Saponaria* Molina úrdrætti í hverjum 0,5 ml skammti.
- Önnur innihaldsefni (hjálpafefni) í Nuvaxovid XBB.1.5 eru:
 - Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
 - Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
 - Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
 - Natríumklóríð
 - Pólýsorbit 80
 - Kólesteról
 - Fosfatíðýlklórín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
 - Kalíumtvívetnisfosfat
 - Kalíumklóríð
 - Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
 - Saltsýra (til að stilla sýrustig)
 - Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Nuvaxovid XBB.1.5 og pakkningastærðir

- Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillaga ópallýsandi (sýrustig 7,2).

Stakskammta hettuglas með 1 skammti

- 0,5 ml af stungulyfi, ördreifur í hettuglasi með gúmmítappa og bláu smelluloki.
- Pakkningastærð: 1 stakskammta hettuglas eða 10 stakskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml

Fjölskammta hettuglas með 5 skömmtum

- 2,5 ml af stungulyfi, ördreifur í hettuglasi með gúmmítappa og bláu smelluloki.
- Pakkningastærð: 2 fjölskammta hettuglös eða 10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 5 skammta sem eru 0,5 ml hver.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov,
149 00 Praha 4
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

Österreich

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Skannið kóðann með farsíma til að fá fylgiseðilinn á mismunandi tungumálum.



Eða farið á slóðina: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gefið Nuvaxovid XBB.1.5 í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg, sem stakan skammt.

Hjá einstaklingum sem hafa verið bólusettir áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid XBB.1.5 bóluefni a.m.k. 3 mánuðum eftir að þeir fengu síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Einstaklingum sem eru alvarlega ónæmisbældir má gefa viðbótarskammta í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal órofið bóluefni í kæli (2°C – 8°C) og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka hettuglasið með bóluefninu úr öskjunni í kælinum.
- Stakskammta hettuglasið
 - Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.
- Fjölskammta hettuglasið
 - Notið innan 12 klst. við 2°C til 8°C eða 6 klst. við stofuhita (hámark 25°C) eftir fyrstu nálarstungu. Skráið dagsetningu og tímasetningu förgunar á merkimiðann á hettuglasinu.

Skoðið hettuglasið

- Hvirflið hettuglasinu varlega áður en skammturinn er dreginn upp. Má ekki hrista. Hvirflið fjölskammta hettuglasinu varlega í hvert sinn áður en næsti skammtur er dreginn upp.
- Hvert hettuglas inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítilla ópallýsandi ördreif.
- Skoðið innihald hettuglassins til að athuga hvort aðrar sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.

Gefið bóluefnið

- Hvert hettuglas inniheldur umframmagn til þess að tryggja að hægt sé að draga upp einn skammt sem er 0,5 ml úr stakskammta hettuglasinu eða hámarksfjöldann 5 skammta sem eru hver um sig 0,5 ml úr fjölskammta hettuglasinu (hettuglas með 2,5 ml).
- Draga skal hvern 0,5 ml skammt upp með sæfðri nál í sæfða sprautu og gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva á upphandlegg.
 - Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.
 - Ekki blanda saman umfram bóluefni úr fleiri hettuglösum.

Geymsla eftir fyrstu nálarstungu á fjölskammta hettuglasi

- Geymið rofið fjölskammta hettuglas við 2°C til 8°C í allt að 12 klukkustundir eða við stofuhita (hámark 25°C) í allt að 6 klukkustundir eftir fyrstu ástungu.

Fargið

- Stakskammta hettuglas
 - Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.
- Fjölskammta hettuglas
 - Fargið bóluþefninu ef það er ekki notað innan 12 klukkustunda þegar það er geymt við 2°C til 8°C eða innan 6 klukkustunda ef það er geymt við stofuhita eftir fyrstu nálarstungu í hettuglasið.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreif COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega fyrir bólusetningu. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid JN.1 og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid JN.1
3. Hvernig nota á Nuvaxovid JN.1
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nuvaxovid JN.1
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid JN.1 og við hverju það er notað

Nuvaxovid JN.1 er bóluefni sem er notað til að koma í veg fyrir COVID-19 sjúkdóm af völdum SARS-CoV-2 veirunnar.

Nuvaxovid JN.1 er gefið einstaklingum, 12 ára og eldri.

Bóluefnið veldur því að ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) framleiðir mótefni og sérhæfð hvít blóðkorn sem vinna gegn veirunni, til þess að veita vernd gegn COVID-19 sjúkdómnum. Ekkert af innihaldsefnunum í bóluefninu getur valdið COVID-19 sjúkdómi.

2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid JN.1

Ekki má gefa Nuvaxovid JN.1

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Nuvaxovid JN.1 er notað ef:

- þú hefur einhvern tímann fengið veruleg eða lífshættuleg ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið inndælingu einhvers annars bóluefnis eða eftir að hafa fengið Nuvaxovid eða Nuvaxovid JN.1 áður
- það hefur einhver tímann liðið yfir þig eftir nálarstungu
- ef þú ert með háan hita (yfir 38°C) eða alvarlega sýkingu. Hinsvegar, getur þú fengið bólusetningu ef þú ert með vægan hita eða sýkingu í efri öndunarvegi svo sem kvef
- þú ert með blæðingarvandamál, færð auðveldlega marbletti eða notar lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa
- ónæmiskerfið þitt starfar ekki eðlilega (skert ónæmissvörun) eða þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið (svo sem stóra skammta af barksterum, ónæmisbælandi lyf eða krabbameinslyf).

Aukin hættu er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu (bólgu í gollurshúsi umhverfis hjarta) eftir bólusetningu með Nuvaxovid, sjá kafla 4. Þessi veikindi geta komið í ljós innan örfárra daga eftir bólusetningu og hafa yfirleitt komið fram innan 14 daga.

Eftir bólusetningu skaltu vera vakandi fyrir einkennum um hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu, svo sem mæði, hjartsláttarónotum og brjóstverk, og leita tafarlaust til læknis ef þú færð þessi einkenni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið Nuvaxovid JN.1.

Eins og við á um öll bóluefni, mun bólusetning með stökum skammti af Nuvaxovid JN.1 ef til vill ekki vernda alla sem fá það fullkomlega og ekki er þekkt hversu lengi verndin endist.

Börn

Ekki er mælt með notkun Nuvaxovid JN.1 fyrir börn yngri en 12 ára. Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Nuvaxovid JN.1 hjá börnum yngri 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Nuvaxovid JN.1

Láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Nuvaxovid JN.1 sem taldar eru upp í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir) gætu dregið tímabundið úr hæfni þinni til aksturs og notkunar véla (til dæmis yfirliðstilfinning eða sundl eða mikil þreyta).

Ekki má aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir vanlíðan eftir bólusetninguna. Hinkraðu þar til öll áhrif af bóluefninu eru horfin áður en þú ekur eða notar vélar.

Nuvaxovid JN.1 inniheldur natríum og kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 milligrömm) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Nuvaxovid JN.1

Einstaklingar 12 ára og eldri

Þér verður gefið Nuvaxovid JN.1 í stökum skammti með 0,5 ml inndælingu.

Ef þú hefur verið bólusett(ur) áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid JN.1 a.m.k. 3 mánuðum eftir að þú fékkst síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun sprauta bóluefninu í vöðva, yfirleitt upphandleggsvöðva.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast náið með þér meðan á inndælingu stendur og í 15 mínútur eftir að henni lýkur til að hafa eftirlit með merkjum um ofnæmisviðbrögð.

Gefa má viðbótarskammta (0,5 ml) af Nuvaxovid JN.1 samkvæmt fyrirmælum læknisins, að teknu tilliti til klíníks ástands þíns í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ef ónæmiskerfi þitt virkar ekki sem skyldi kunna viðbótarskammtar að vera gefnir í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir hverfa nokkrum dögum eftir að þær koma fram. Ef aukaverkanir eru viðvarandi, hafðu þá samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Eins og við á um önnur bóluefni gætir þú fundið fyrir verk eða óþægindum á inndælingarstaðnum, eða þú gætir séð roða og þrota á staðnum. Hins vegar hverfa þessi viðbrögð venjulega á nokkrum dögum.

Leitið tafarlaust lækni-aðstoðar ef eftirfarandi einkenni um ofnæmisviðbrögð koma upp:

- yfirliðstilfinning eða vægur svimi
- breytingar á hjartslættinum
- mæði
- önghljóð
- þroti í vörum, andliti eða koki
- ofsakláði eða útbrot
- ógleði eða uppköst
- magaverkir

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- ógleði eða uppköst
- vöðvaverkir
- liðverkir
- eymsli eða verkur á stungustað
- þreytutilfinning
- almenn vanlíðan

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- roði á stungustað
- þroti á stungustað
- hiti ($>38^{\circ}\text{C}$)
- verkur eða óþægindi í handlegg, hendi, fótlegg og/eða fæti (verkur í útlím)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- eitlastækkanir
- hár blóðþrýstingur
- húðkláði, útbrot eða ofsakláði
- húðroði
- húðkláði á stungustað
- kuldahrollur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- hiti á stungustað

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarlegt ofnæmisviðbragð
- óvenjuleg tilfinning í húð svo sem fiðringur eða náladofi
- minnkuð tilfinning eða næmi, einkum í húð (tilfinningavannæmi)
- bólga í hjartavöðva eða bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta sem getur valdið mæði, hjartsláttarónotum eða brjóstverk

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig. Sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nuvaxovid JN.1

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur er ábyrgur fyrir réttri geymslu bóluefnisins og förgun lyfjaleifa.

Upplýsingar um geymslu, fyrningardagsetningu, notkun og meðhöndlun eru í kaflanum sem ætlaður er heilbrigðisstarfsfólki, aftast í fylgiseðlinum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nuvaxovid JN.1 inniheldur

- Einn skammtur (0,5 ml) af Nuvaxovid JN.1 inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) gaddapróteini* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

* framleiddur með raðbrigðærfdætni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýra-frumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

- Bóluefnið inniheldur Matrix-M sem ónæmisglæði. Ónæmisglæðar eru efni sem eru í sumum bóluefnum til að flýta fyrir, auka og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins. Matrix-M ónæmisglæðir inniheldur hluta-A (42,5 míkrogrömm) og hluta-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillia Saponaria* Molina úrdrætti í hverjum 0,5 ml skammti.
- Önnur innihaldsefni (hjálpafefni) í Nuvaxovid JN.1 eru:
 - Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
 - Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
 - Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
 - Natríumklóríð
 - Pólýsorbit 80
 - Kólesteról
 - Fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
 - Kalíumtvívetnisfosfat
 - Kalíumklóríð
 - Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
 - Saltsýra (til að stilla sýrustig)
 - Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Nuvaxovid JN.1 og pakkningastærðir

- Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillaga ópallýsandi (sýrustig 7,2).
- 0,5 ml af stungulyfi, ördreifu í hettuglasi með gúmmítappa og bláu smelluloki.
- Pakkningastærð: 1 stakskammta hettuglas eða 10 stakskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov,
149 00 Praha 4
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Skannið kóðann með farsíma til að fá fylgiseðilinn á mismunandi tungumálum.



Eða farið á slóðina: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gefið Nuvaxovid JN.1 í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg, sem stakan skammt.

Hjá einstaklingum sem hafa verið bólusettir áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid JN.1 bóluefni a.m.k. 3 mánuðum eftir að þeir fengu síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Einstaklingum sem eru alvarlega ónæmisbældir má gefa viðbótarskammta í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal órofið bóluefni í kæli (2°C – 8°C) og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka hettuglasið með bóluefninu úr öskjunni í kælinum.
- Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.

Skoðið hettuglasið

- Hvirflið hettuglasinu varlega áður en skammturinn er dreginn upp. Má ekki hrista.
- Hvert hettuglas inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítillega ópallýsandi ördreif.
- Skoðið innihald hettuglassins til að athuga hvort aðrar sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.

Gefið bóluefnið

- Hvert hettuglas inniheldur umframmagn til þess að tryggja að hægt sé að draga upp einn skammt sem er 0,5 ml úr stakskammta hettuglasinu.
- Draga skal 0,5 ml skammt upp með sæfðri nál í sæfða sprautu og gefa með inndælingu í vöðva, helst í axlarvöðva á upphandlegg.
- Bóluefninu má ekki blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Fargið

- Fargið hettuglasinu með lyfjaleifum eftir að einn skammtur er dreginn upp og gefinn.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nuvaxovid JN.1 stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu COVID-19 bóluefni (raðbrigða, ónæmisglætt)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega fyrir bólusetningu. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid JN.1 og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid JN.1
3. Hvernig nota á Nuvaxovid JN.1
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nuvaxovid JN.1
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nuvaxovid JN.1 og við hverju það er notað

Nuvaxovid JN.1 er bóluefni sem er notað til að koma í veg fyrir COVID-19 sjúkdóm af völdum SARS-CoV-2 veirunnar.

Nuvaxovid JN.1 er gefið einstaklingum, 12 ára og eldri.

Bóluefnið veldur því að ónæmiskerfið (náttúrulegar varnir líkamans) framleiðir mótefni og sérhæfð hvít blóðkorn sem vinna gegn veirunni, til þess að veita vernd gegn COVID-19 sjúkdómnum. Ekkert af innihaldsefnunum í bóluefninu getur valdið COVID-19 sjúkdómi.

2. Áður en þér er gefið Nuvaxovid JN.1

Ekki má gefa Nuvaxovid JN.1

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Nuvaxovid JN.1 er notað ef:

- þú hefur einhvern tímann fengið veruleg eða lífshættuleg ofnæmisviðbrögð eftir að hafa fengið inndælingu einhvers annars bóluefnis eða eftir að hafa fengið Nuvaxovid eða Nuvaxovid JN.1 áður
- það hefur einhver tímann liðið yfir þig eftir nálarstungu
- ef þú ert með háan hita (yfir 38°C) eða alvarlega sýkingu. Hinsvegar, getur þú fengið bólusetningu ef þú ert með vægan hita eða sýkingu í efri öndunarvegi svo sem kvef
- þú ert með blæðingarvandamál, færð auðveldlega marbletti eða notar lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa
- ónæmiskerfið þitt starfar ekki eðlilega (skert ónæmissvörun) eða þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið (svo sem stóra skammta af barksterum, ónæmisbælandi lyf eða krabbameinslyf).

Aukin hættu er á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu (bólgu í gollurshúsi umhverfis hjarta) eftir bólusetningu með Nuvaxovid, sjá kafla 4. Þessi veikindi geta komið í ljós innan örfárra daga eftir bólusetningu og hafa yfirleitt komið fram innan 14 daga.

Eftir bólusetningu skaltu vera vakandi fyrir einkennum um hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu, svo sem mæði, hjartsláttarónotum og brjóstverk, og leita tafarlaust til læknis ef þú færð þessi einkenni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið Nuvaxovid JN.1.

Eins og við á um öll bóluefni, mun bólusetning með stökum skammti af Nuvaxovid JN.1 ef til vill ekki vernda alla sem fá það fullkomlega og ekki er þekkt hversu lengi verndin endist.

Börn

Ekki er mælt með notkun Nuvaxovid JN.1 fyrir börn yngri en 12 ára. Eins og er liggja engar upplýsingar fyrir um notkun Nuvaxovid JN.1 hjá börnum yngri 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Nuvaxovid JN.1

Láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Nuvaxovid JN.1 sem taldar eru upp í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir) gætu dregið tímabundið úr hæfni þinni til aksturs og notkunar véla (til dæmis yfirliðstilfinning eða sundl eða mikil þreyta).

Ekki má aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir vanlíðan eftir bólusetninguna. Hinkraðu þar til öll áhrif af bóluefninu eru horfin áður en þú ekur eða notar vélar.

Nuvaxovid JN.1 inniheldur natríum og kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól af kalíum (39 milligrömm) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Nuvaxovid JN.1

Einstaklingar 12 ára og eldri

Þér verður gefið Nuvaxovid JN.1 í stökum skammti með 0,5 ml inndælingu.

Ef þú hefur verið bólusett(ur) áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid JN.1 a.m.k. 3 mánuðum eftir að þú fékkst síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun sprauta bóluefninu í vöðva, yfirleitt upphandleggsvöðva.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast náið með þér meðan á inndælingu stendur og í 15 mínútur eftir að henni lýkur til að hafa eftirlit með merkjum um ofnæmisviðbrögð.

Gefa má viðbótarskammta (0,5 ml) af Nuvaxovid JN.1 samkvæmt fyrirmælum læknisins, að teknu tilliti til klíníks ástands þíns í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ef ónæmiskerfi þitt virkar ekki sem skyldi kunna viðbótarskammtar að vera gefnir í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir hverfa nokkrum dögum eftir að þær koma fram. Ef aukaverkanir eru viðvarandi, hafðu þá samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Eins og við á um önnur bóluefni gætir þú fundið fyrir verk eða óþægindum á inndælingarstaðnum, eða þú gætir séð roða og þrota á staðnum. Hins vegar hverfa þessi viðbrögð venjulega á nokkrum dögum.

Leitið tafarlaust lækni-aðstoðar ef eftirfarandi einkenni um ofnæmisviðbrögð koma upp:

- yfirliðstilfinning eða vægur svimi
- breytingar á hjartslættinum
- mæði
- önghljóð
- þroti í vörum, andliti eða koki
- ofsakláði eða útbrot
- ógleði eða uppköst
- magaverkir

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- ógleði eða uppköst
- vöðvaverkir
- liðverkir
- eymsli eða verkur á stungustað
- þreytutilfinning
- almenn vanlíðan

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- roði á stungustað
- þroti á stungustað
- hiti ($>38^{\circ}\text{C}$)
- verkur eða óþægindi í handlegg, hendi, fótlegg og/eða fæti (verkur í útlím)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- eitlastækkarir
- hár blóðþrýstingur
- húðkláði, útbrot eða ofsakláði
- húðroði
- húðkláði á stungustað
- kuldahrollur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- hiti á stungustað

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- alvarlegt ofnæmisviðbragð
- óvenjuleg tilfinning í húð svo sem fiðringur eða náladofi
- minnkuð tilfinning eða næmi, einkum í húð (tilfinningavannæmi)
- bólga í hjartavöðva eða bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta sem getur valdið mæði, hjartsláttarónotum eða brjóstverk

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig. Sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nuvaxovid JN.1

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur er ábyrgur fyrir réttri geymslu bóluefnisins og förgun lyfjaleifa.

Upplýsingar um geymslu, fyrningardagsetningu, notkun og meðhöndlun eru í kaflanum sem ætlaður er heilbrigðisstarfsfólki, aftast í fylgiseðlinum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nuvaxovid JN.1 inniheldur

- Einn skammtur (0,5 ml) af Nuvaxovid JN.1 inniheldur 5 míkrogrömm af SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) gaddapróteini* og er ónæmisglæddur með Matrix-M.

* framleiddur með raðbrigðærfdætni með því að nota baculoveiru tjáningarkerfi í skordýra-frumulínu afleiddri af Sf9 frumum af *Spodoptera frugiperda* tegund.

- Bóluefnið inniheldur Matrix-M sem ónæmisglæði. Ónæmisglæðar eru efni sem eru í sumum bóluefnum til að flýta fyrir, auka og/eða lengja verndandi áhrif bóluefnisins. Matrix-M ónæmisglæðir inniheldur hluta-A (42,5 míkrogrömm) og hluta-C (7,5 míkrogrömm) af *Quillia Saponaria* Molina úrdrætti í hverjum 0,5 ml skammti.
- Önnur innihaldsefni (hjálpafefni) í Nuvaxovid JN.1 eru:
 - Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat
 - Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat
 - Tvínatríum vetnisfosfat tvíhýdrat
 - Natríumklóríð
 - Pólýsorbit 80
 - Kólesteról
 - Fosfatíðýlkólín (þar með talið all-rac- α -tókóferól)
 - Kalíumtvívetnisfosfat
 - Kalíumklóríð
 - Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
 - Saltsýra (til að stilla sýrustig)
 - Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Nuvaxovid JN.1 og pakkningastærðir

- Ördreifan er litlaus eða gulleit, tær eða lítillaga ópallýsandi (sýrustig 7,2).
- 0,5 ml af stungulyfi, ördreifu í áfylltri sprautu með stimpli og hlífðarhettu, án nálar eða pakkað með aðskilinni nál.
- Pakkningastærð:
 - 10 áfylltar sprautur
 - 1 áfyllt sprauta
 - 1 áfyllt sprauta með aðskilinni nál
- Hvert sprauta inniheldur 1 skammt sem er 0,5 ml.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

Novavax CZ a.s.
Líbalova 2348/1, Chodov,
149 00 Praha 4
Tékkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394 275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

España

sanofi-aventis, S.A.

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ.: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 6164 750

Tel: + 48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 8-634 50 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Skannið kóðann með farsíma til að fá fylgiseðilinn á mismunandi tungumálum.



Eða farið á slóðina: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gefið Nuvaxovid JN.1 í vöðva, helst í axlarvöðvann á upphandlegg, sem stakan skammt.

Hjá einstaklingum sem hafa verið bólusettir áður með COVID-19 bóluefni skal gefa Nuvaxovid JN.1 bóluefni a.m.k. 3 mánuðum eftir að þeir fengu síðast skammt af COVID-19 bóluefni.

Einstaklingum sem eru alvarlega ónæmisbældir má gefa viðbótarskammta í samræmi við ráðleggingar í hverju landi fyrir sig.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og lyfjagjöf

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Heilbrigðisstarfsmaður skal meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu hvers skammts.

Undirbúningur fyrir notkun

- Bóluefnið kemur tilbúið til notkunar.
- Geyma skal áfylltu sprautuna í kæli (2°C – 8°C) og í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Rétt fyrir notkun skal taka áfylltu sprautuna úr öskjunni í kælinum.
- Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Skoðið áfylltu sprautuna

- Það má ekki hrista áfylltu sprautuna.
- Hver áfyllt sprauta inniheldur litlausa eða gulleita, tæra eða lítillaga ópallýsandi ördreifðu án sýnilegra agna.
- Skoðið innihald áfylltu sprautunnar til að athuga hvort sýnilegar agnir og/eða litabreytingar séu til staðar áður en bóluefnið er gefið. Gefið ekki bóluefnið ef annaðhvort er til staðar.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hlífðarhettuna vantar eða ef hún hefur verið fjarlægð.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún lekur eða ef það eru sýnilegar sprungur á henni.

Gefið skammt með áfylltu sprautunni

- Áfyllt sprauta án nálar
 - Nálar fylgja ekki í öskjunum með áfylltu sprautunni.
 - Notið sæfða nál af viðeigandi stærð fyrir inndælingu í vöðva (nálar sem eru 21 g eða þynnri).
- Áfyllt sprauta með aðskilinni nál
 - Notið nál sem fylgir með í pakkningunni.
- Haldið hlífðarhettu áfylltu sprautunnar uppréttri og fjarlægið með því að snúa henni rangsælis þar til hlífðarhettan losnar af. Fjarlægið hlífðarhettuna hægt og rólega. Forðist að toga í hlífðarhettuna á meðan snúið er.
- Festið nálinu á sprautuna með því að snúa henni réttisælis þar til nálin hefur verið tryggilega fest.
- Takið hettuna af nálinni þegar hún er tilbúin til lyfjagjafar.
- Gefið allan skammtinn í vöðva, helst í axlarvöðva í upphandlegg.

Fargið

- Fargið áfylltu sprautunni eftir að skammtur hefur verið gefinn.

Förgun

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.