

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuvaxovid dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit zijn flacons voor meervoudig gebruik en bevatten 5 doses of 10 doses van 0,5 ml per flacon (zie rubriek 6.5).

Eén dosis (0,5 ml) bevat 5 microgram van het spike-eiwit van SARS-CoV-2* met Matrix-M als adjuvans.

Per dosis van 0,5 ml bevat het adjuvans Matrix-M: fractie-A (42,5 microgram) en fractie-C (7,5 microgram) van het extract van *Quillaja saponaria* Molina.

*geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie door middel van het baculovirus-expressiesysteem in een cellijn die afkomstig is van Sf9-cellen van de insectensoort *Spodoptera frugiperda*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie (injectie).

De dispersie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot licht opaalachtig (pH 7,2)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nuvaxovid is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 12 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus.

Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire vaccinatieserie

Personen van 12 jaar en ouder

Nuvaxovid wordt intramusculair toegediend als een kuur van 2 doses van 0,5 ml per keer. Aanbevolen wordt om de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 5.1).

Uitwisselbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitwisselbaarheid van Nuvaxovid met andere COVID-19-vaccins als voltooiing van de primaire vaccinatiekuur. Personen die een eerste dosis Nuvaxovid hebben ontvangen, moeten als tweede dosis Nuvaxovid ontvangen om de vaccinatiekuur af te ronden.

Boosterdosis

Boosterdosis bij personen van 12 jaar en ouder

Er kan intramusculair een boosterdosis Nuvaxovid (0,5 ml) worden toegediend, ongeveer 3 maanden na de primaire serie van Nuvaxovid bij personen van 12 jaar en ouder (homologe boosterdosis). Nuvaxovid kan bij personen van 18 jaar en ouder ook worden toegediend als boosterdosis na een primaire serie bestaande uit een mRNA-vaccin of adenoviraal vectorvaccin (heterologe boosterdosis). Het dosisinterval voor de heterologe booster is gelijk aan het goedgekeurde interval voor een boosterdosis van het vaccin dat voor de primaire vaccinatie werd gebruikt (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nuvaxovid bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere personen ≥ 65 jaar.

Wijze van toediening

Nuvaxovid is uitsluitend bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspiers van de bovenarm.

Injecteer het vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld met Nuvaxovid. Gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische reactie na de toediening van het vaccin.

Nauwgezette observatie gedurende minstens 15 minuten wordt aanbevolen na de vaccinatie. Een aanvullende dosis van het vaccin mag niet gegeven worden aan degenen die na een voorgaande dosis Nuvaxovid een voorval van anafylaxie ervoeren.

Myocarditis en pericarditis

Na vaccinatie met Nuvaxovid bestaat er een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie ontstaan en traden voornamelijk binnen 14 dagen op (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens wijzen erop dat het verloop van myocarditis en pericarditis na vaccinatie niet verschilt van myocarditis of pericarditis in het algemeen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerden (inclusief ouders of verzorgers) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij na vaccinatie symptomen ontwikkelen die op myocarditis of pericarditis wijzen, zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties

Angst-gerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden in samenhang met de vaccinatie als psychogene respons op de injectie van de naald. Het is belangrijk dat voorzorgsmaatregelen zijn getroffen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen met een acute, ernstige ziekte die gepaard gaat met koorts of acute infectie. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft vaccinatie niet te worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsaandoeningen

Zoals met andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen die worden behandeld met anticoagulantia of degenen met trombocytopenie of een stollingsaandoening (zoals hemofilie), aangezien bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na intramusculaire toediening.

Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin werden beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen. De werkzaamheid van Nuvaxovid kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van bescherming

De duur van bescherming door het vaccin is onbekend, omdat die wordt bepaald door nog lopende klinische studies.

Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

Personen zijn pas volledig beschermd vanaf ongeveer 7 dagen na de tweede dosis. Zoals bij alle vaccins, biedt vaccinatie met Nuvaxovid mogelijk niet aan alle gevaccineerden bescherming.

Hulpstoffen

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Kalium

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen ‘kaliumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Nuvaxovid met geïnactiveerde griepvaccins is beoordeeld bij een beperkt aantal deelnemers aan een verkennende klinische substudie, zie rubriek 4.8 en rubriek 5.1.

De respons van bindende antilichamen op SARS-CoV-2 was lager wanneer Nuvaxovid gelijktijdig werd gegeven met geïnactiveerd griepvaccin. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Nuvaxovid met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Nuvaxovid bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling, zie rubriek 5.3.

Het toedienen van Nuvaxovid tijdens zwangerschap mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor moeder en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Nuvaxovid in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling aan Nuvaxovid van de borstvoeding gevende vrouw verwaarloosbaar is.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit, zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nuvaxovid heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, sommige bijwerkingen genoemd in rubriek 4.8 kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel na de primaire serie

Deelnemers van 18 jaar en ouder

De veiligheid van Nuvaxovid werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van samengevoegde gegevens van 5 lopende klinische studies, uitgevoerd in Australië, Zuid-Afrika, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Mexico. Op het moment van de analyse had een totaal van 49.950 deelnemers van 18 jaar en ouder ten minste één dosis van de primaire serie met twee doses Nuvaxovid (n = 30.058) of placebo (n = 19.892) ontvangen. Op het moment van vaccinatie was de

mediane leeftijd 48 jaar (bereik: 18 tot 95 jaar), de mediane duur van opvolging was 70 dagen na dosis 2, met 32.993 (66%) deelnemers die langer dan 2 maanden werden opgevolgd na dosis 2.

Van de gepoolde reactogeniciteitsgegevens, uit de twee fase 3-studies waaraan deelnemers van 18 jaar en ouder meededen en die een willekeurige dosis Nuvaxovid (n=20.055) of placebo (n=10.561) kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen gevoeligheid op de injectieplaats (75%), pijn op de injectieplaats (62%), vermoeidheid (53%), myalgie (51%), hoofdpijn (50%), malaise (41%), artralgie (24%) en misselijkheid of braken (15%). De bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in ernst met een mediane duur van ≤ 2 dagen voor lokale voorvallen en ≤ 1 dag voor systemische voorvallen na de vaccinatie.

Over het algemeen was er een hogere incidentie van bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van gevoeligheid op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn, malaise, artralgie en misselijkheid of braken was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot jonger dan 65 jaar dan bij patiënten van 65 jaar en ouder.

De plaatselijke en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Geregistreerde geïnactiveerde seizoensgebonden griepvaccins werden gelijktijdig aan 431 deelnemers van een verkennend fase 3-substudie (2019nCoV-302) in de deltaspier van de andere arm toegediend op dezelfde dag als dosis 1 van Nuvaxovid (n=217) of placebo (n=214). De frequentie van plaatselijke en systemische bijwerkingen in de influenza-substudiepopulatie was hoger dan in de hoofdonderzoekspopulatie na dosis 1, in zowel de Nuvaxovid- als de placebogroep.

Adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De veiligheid van Nuvaxovid bij adolescenten werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van het pediatrie uitbreidingsgedeelte van een lopende multicentrische, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie (studie 2019nCoV-301).

Veiligheidsgegevens werden verzameld bij 2.232 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, met en zonder bewijs van eerdere SARS CoV-2-infectie, in de Verenigde Staten die ten minste één dosis Nuvaxovid (n = 1.487) or placebo (n = 745) kregen. De demografische kenmerken van de deelnemers die Nuvaxovid kregen en de deelnemers die placebo kregen, waren vergelijkbaar.

De meest voorkomende bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (71%), pijn op de injectieplaats (67%), hoofdpijn (63%), myalgie (57%), vermoeidheid (54%), malaise (43%), misselijkheid of braken (23%), artralgie (19%) en pyrexie (17%). Koorts werd vaker waargenomen bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar vergeleken met volwassenen, waarbij de frequentie zeer vaak voorkomend was na de tweede dosis bij adolescenten. De bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in ernst met een mediane duur van minder dan of gelijk aan 2 dagen voor lokale voorvallen en minder dan of gelijk aan 1 dag voor systemische voorvallen na de vaccinatie.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel na de booster dosis

Deelnemers van 18 jaar en ouder

In een onafhankelijke studie (CoV-BOOST-studie, EudraCT 2021-002175-19) ter beoordeling van het gebruik van een booster dosis Nuvaxovid bij personen die primaire vaccinatie met een goedgekeurd mRNA COVID-19-vaccin of adenoviraal COVID-19-vectorvaccin hadden voltooid, werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

De veiligheid en immunogeniciteit van een booster dosis Nuvaxovid werden beoordeeld in een lopende, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, waarnemergeblindeerde klinische fase 3-studie (studie 2019nCoV-301). In totaal kregen 12.777 deelnemers ten minste 6 maanden na ontvangst van de primaire serie van twee doses (mediaan van 11 maanden tussen voltooiing van primaire serie en booster dosis) een booster dosis van het vaccin. Van de 12.777 deelnemers die een booster dosis kregen, kregen 39 deelnemers Nuvaxovid niet bij alle drie de doses. De

veiligheidsanalyses omvatten evaluatie van in het onderzoek bevraagde plaatselijke en systemische bijwerkingen binnen 7 dagen na een boosterdosering voor deelnemers die het elektronische dagboek invulden (n=10.137).

De meest voorkomende in het onderzoek bevraagde bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (73%), pijn op de injectieplaats (61%), vermoeidheid (52%), spierpijn (51%), hoofdpijn (45%), malaise (40%) en gewrichtspijn (26%).

Adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De veiligheid van een boosterdosering van Nuvaxovid werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van een lopende fase 3-studie (studie 2019nCoV-301). In totaal kregen 1.499 deelnemers een boosterdosering ongeveer 9 maanden na ontvangst van dosis 2 van de primaire serie. Een subset van 220 deelnemers die de boosterdosering kregen, werden binnen 7 dagen na de boosterdosering geëvalueerd op in het onderzoek bevraagde bijwerkingen (Ad Hoc Booster Veiligheidsanalyse), van wie er 190 het elektronische dagboek invulden.

De in dit onderzoek bevraagde bijwerkingen vonden bij adolescenten in vergelijking met volwassenen in een hogere frequentie en met een hogere graad plaats. De meest voorkomende in het onderzoek bevraagde bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (72%), hoofdpijn (68%), vermoeidheid (66%), pijn op de injectieplaats (64%), spierpijn (62%), malaise (47%) en misselijkheid of braken (26%), met een mediane duur van 1 tot 2 dagen na de vaccinatie. Vanaf het moment van toediening van de boosterdosering tot 28 dagen na toediening werden geen nieuwe veiligheidsproblemen bij de deelnemers geconstateerd.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, worden hieronder vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie categorieën:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen van Nuvaxovid in klinische studies en uit de ervaring na toekenning van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

MedDRA Systeem- /orgaanklasse	Zeervaa ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000,$ $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Lymfadenopathie		
Immuunsysteema aandoeningen					Anafylaxie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn				Paresthesie Hypo-esthesie
Hart- aandoeningen					Myocarditis Pericarditis
Bloedvat- aandoeningen			Hypertensie ^d		

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid of braken ^a				
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag Erytheem Pruritus Urticaria		
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie ^a Artralgie ^a				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Gevoeligheid op de injectieplaats ^a Pijn op de injectieplaats ^a Vermoeidheid ^a Malaise ^{a,b}	Roodheid op de injectieplaats ^{a,c} Zwelling op de injectieplaats ^a Pyrexie ^c Pijn in de ledematen	Pruritus op de injectieplaats Koude rillingen	Warmte op de injectieplaats	

a Hogere frequenties van deze voorvallen werden waargenomen na de tweede dosis.

b Deze term omvat ook voorvallen die werden gerapporteerd als griepachtige ziekte.

c Deze term omvat zowel roodheid op de injectieplaats als erytheem op de injectieplaats (vaak voorkomend).

d Hypertensie werd niet gerapporteerd bij de adolescenten van 12 tot en met 17 jaar in de klinische studie.

e Pyrexie werd vaker waargenomen bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar vergeleken met volwassenen, waarbij de frequentie zeer vaak voorkomend was na de tweede dosis bij adolescenten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens de klinische studies werd een toenemende incidentie van hypertensie na vaccinatie waargenomen, (n = 46, 1,0%) in vergelijking met placebo (n = 22, 0,6%), bij oudere volwassenen gedurende de 3 dagen na vaccinatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van batch-/lotnummer indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In het geval van een overdosering wordt monitoring van vitale functies en mogelijk symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccin, eiwit-subeenheid, ATC-code: J07BN04

Werkingsmechanisme

Nuvaxovid bestaat uit een gezuiverd full-length SARS-CoV-2 recombinant spike (S)-eiwit dat is gestabiliseerd in de prefusie-conformatie. De toevoeging van het op saponine gebaseerde matrix-M-adjuvans vergemakkelijkt de activering van de cellen van het lichaamseigen immuunsysteem, wat de mate van de S-eiwitspecifieke immunrespons vergroot. De twee vaccincomponenten veroorzaken B- en T-cel-gemedieerde immunresponsen op het S-eiwit, inclusief neutraliserende antilichamen, die kunnen bijdragen aan de bescherming tegen COVID-19.

Klinische werkzaamheid

Primaire serie

De klinische werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Nuvaxovid worden onderzocht in twee placebogecontroleerde, fase 3-studies: Studie 1 (2019nCoV-301), uitgevoerd in Noord-Amerika en Studie 2 (2019nCoV-302) uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, en in een fase 2 a/b-studie, Studie 3, uitgevoerd in Zuid-Afrika.

Studie 1 (2019nCoV-301)

Studie 1 is een lopende gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra met een hoofdstudie voor volwassenen uitgevoerd bij deelnemers van 18 jaar en ouder in de Verenigde Staten en Mexico, en een pediatrische uitbreiding bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar in de Verenigde Staten.

Deelnemers van 18 jaar en ouder

Na inschrijving in de hoofdstudie voor volwassenen werden deelnemers gestratificeerd volgens leeftijd (18 tot 64 jaar en ≥ 65 jaar) en in een 2:1 verhouding ingedeeld voor het ontvangen van Nuvaxovid of placebo. De studie sloot deelnemers uit die in belangrijke mate immuungecompromitteerd waren door immunodeficientieziekte; die actieve kanker hadden met chemotherapie; die eerder chronische immunosuppressiva ontvingen of in de afgelopen 90 dagen immunoglobuline of van bloed afgeleide producten ontvingen; die zwanger waren of borstvoeding gaven; of die een voorgeschiedenis hadden van laboratorium-bevestigde, gediagnosticeerde COVID-19. Deelnemers met klinisch stabiele onderliggende comorbiditeit werden geïncludeerd, evenals deelnemers met goed gecontroleerde HIV-infectie.

Werving van volwassenen werd voltooid in februari 2021. Deelnemers zullen worden gevolgd gedurende maximaal 24 maanden na de tweede dosis, voor de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. Na verzameling van voldoende veiligheidsgegevens ter ondersteuning van een aanvraag voor noodgevallentoeepassing, werden deelnemers die in eerste instantie een placebo ontvingen, uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties Nuvaxovid met een tussenpauze van 21 dagen; deelnemers die eerder Nuvaxovid ontvingen werden uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties van placebo met een tussenpauze van 21 dagen ('geblindeerde crossover'). Alle deelnemers kregen de optie om gevolgd te worden in de studie.

De primaire populatie voor de analyse van de werkzaamheid (aangeduid als Per-Protocol Efficacy [PP-EFF]-analyse) omvatte 25.452 deelnemers die ofwel Nuvaxovid ($n = 17.312$) ofwel placebo ($n = 8.140$) ontvingen, twee doses ontvingen (dosis 1 op dag 0; dosis 2 op dag 21, mediane 21 dagen [IQR 21-23], bereik 14-60), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en geen bewijs van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die een placebo kregen. In de PP-EFF-analyse voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 47 jaar (bereik: 18 tot 95 jaar); 88% ($n = 15.264$) was 18 tot 64 jaar en 12% ($n = 2.048$) was 65 jaar of ouder; 48% was vrouw; 94% was afkomstig uit de Verenigde Staten en 6% uit Mexico; 76% was wit, 11% was zwart of Afro-Amerikaan, 6% was Amerikaans Indiaan (inclusief inheemse Amerikanen) of inheems Alaskaans, en 4% Aziatisch; 22% was Spaans of Latijns-Amerikaans. Ten minste één eerder bestaande comorbiditeit of levensstijl die wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 was aanwezig bij 16.493 (95%) deelnemers. Comorbiditeiten waren onder andere: obesitas (*body mass index* [BMI] ≥ 30 kg/m²); chronische longaandoening; diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekte; chronische nierziekte; of humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Andere kenmerken met een hoog risico waren onder andere leeftijd ≥ 65 jaar (met of zonder comorbiditeiten) of leeftijd < 65 jaar met comorbiditeiten en/of woon- of werkomstandigheden met bekende frequente blootstelling aan SARS-CoV-2 of dichtbevolkte omstandigheden.

COVID-19-gevallen werden bevestigd d.m.v. polymerase kettingreactie (PCR) via een centraal laboratorium. Vaccineffectiviteit wordt weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Vaccineffectiviteit tegen PCR-bevestigde COVID-19 met aanvang vanaf 7 dagen na de tweede vaccinatie¹ – PP-EFF-analyseset; onderzoek 2019nCoV-301

Subgroep	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccin-effectiviteit (95% BI)
	Deelnemers N	COVID-19-gevallen n (%) ²	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ²	Deelnemers N	COVID-19-gevallen n (%) ³	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ²	
Primair werkzaamheidseindpunt							
Alle deelnemers	17.312	14 (0,1)	3,26	8,140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9, 94,6) ^{3,4}

¹ VE geëvalueerd bij deelnemers zonder belangrijke afwijkingen van het protocol, die seronegatief waren (voor SARS-CoV-2) bij baseline en geen laboratorium-bevestigde actuele SARS-CoV-2-infectie hadden met begin van symptomen tot 6 dagen na de tweede dosis, en die het volledige voorgeschreven regime van het vaccin ontvingen.

² Gemiddelde ziekte-incidentie per jaar onder 1.000 mensen.

³ Op basis van een log-lineair model van PCR-bevestigde COVID-19-infectie incidentie met behulp van Poisson-regressie met behandelingsgroep en leeftijdsstrata als vaste effecten en robuuste foutenvariantie, waarbij $VE = 100 \times (1 - \text{relatief risico})$ (Zou 2004).

⁴ Met primair werkzaamheidseindpuntcriterium voor succes met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (LBBI) > 30% bij de geplande primaire bevestigende analyse

Vaccineffectiviteit van Nuvaxovid voor het voorkomen van eerste symptomen van COVID-19 vanaf zeven dagen na dosis 2 was 90,4% (95%-BI 82,9, 94,6). Er werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld bij de 17.312 Nuvaxovid deelnemers in vergelijking met 4 gevallen van ernstige COVID-19 in de 8.140 deelnemers in de placebogroep deelnemers in de PP-EFF-analyseset.

Subgroepanalyses van het primair werkzaamheidseindpunt toonden vergelijkbare werkzaamheidspuntschattingen voor mannelijke en vrouwelijke deelnemers en etnische groepen, en bij deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19. Er waren geen betekenisvolle verschillen in de algehele werkzaamheid bij deelnemers die een verhoogd risico liepen op ernstige COVID-19, waaronder die met 1 of meerdere comorbiditeiten die het risico vergroten van ernstige COVID-19 (bijv. BMI ≥ 30 kg/m², chronische longziekte, diabetes mellitus type 2, cardiovasculaire aandoeningen en chronische nierziekte).

Werkzaamheidsresultaten weerspiegelen de inschrijving die plaatsvond tijdens de periode waarin voornamelijk stammen geclassificeerd als zorgelijke varianten (Variants of Concern - VOC) of 'interessante' varianten (Variants of Interest - VOI) circuleerden in de twee landen (VS en Mexico) waar het onderzoek werd uitgevoerd. Sequentiegegevens waren beschikbaar voor 61 van de 77 eindpuntgevallen (79%). Van deze werden 48 van de 61 (79%) geïdentificeerd als zorgelijke varianten of 'interessante' varianten. De meest voorkomende zorgelijke varianten die werden geïdentificeerd, waren alfa met 31/61 gevallen (51%), bèta (2/61, 4%) en gamma (2/61, 4%), terwijl de meest voorkomende 'interessante' varianten waren: jota met 8/61 gevallen (13%) en epsilon (3/61, 5%).

Werkzaamheid bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De beoordeling van de werkzaamheid en immunogeniciteit van Nuvaxovid bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar werd uitgevoerd in de Verenigde Staten in het lopende pediatrie uitbreidingsgedeelte van de multicentrische, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie 2019nCoV-301. In totaal 1.799 deelnemers, toegewezen in een 2:1 verhouding om twee doses Nuvaxovid (n = 1.205) of placebo (n = 594) te ontvangen via intramusculaire injectie met een tussenpauze van 21 dagen, vertegenwoordigden de per protocol werkzaamheidspopulatie. Deelnemers met bevestigde infectie of eerdere infectie door SARSCoV-2 op het moment van randomisatie werden niet opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse.

Inschrijving van adolescenten werd voltooid in juni 2021. Deelnemers werden tot 24 maanden na de tweede dosis gevolgd voor beoordelingen van veiligheid, werkzaamheid en immunogeniciteit tegen COVID-19. Na een opvolgingsperiode van 60 dagen voor veiligheid werden adolescenten die in eerste instantie een placebo ontvingen, uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties Nuvaxovid met een tussenpauze van 21 dagen; deelnemers die eerder Nuvaxovid ontvingen werden uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties van placebo met een tussenpauze van 21 dagen ('geblindeerde crossover'). Alle deelnemers kregen de optie om gevolgd te blijven worden in de studie.

COVID-19 werd gedefinieerd als de eerste episode van door PCR bevestigde milde, matige of ernstige COVID-19 met ten minste één of meer van de vooraf gedefinieerde symptomen binnen elke ernstcategorie. Milde COVID-19 werd gedefinieerd als koorts, nieuw optredende hoest of ten minste 2 of meer bijkomende COVID-19-symptomen.

Er waren 20 gevallen van PCR-bevestigde symptomatische milde COVID-19 (Nuvaxovid, n = 6 [0,5%]; placebo, n = 14 [2,4%]), wat resulteerde in een werkzaamheidspuntschatting van 79,5% (95%-BI: 46,8%; 92,1%).

Ten tijde van deze analyse was de Delta-variant (B.1.617.2 en AY-lijnen) de zorgelijke variant (VOC) en de meest voorkomende variant die in de VS circuleerde en was deze verantwoordelijk voor alle gevallen waarvan sequentiegegevens beschikbaar zijn (11/20, 55%).

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 17 jaar

Een analyse van de SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamrespons 14 dagen na dosis 2 (dag 35) werd uitgevoerd bij adolescente deelnemers die seronegatief waren voor anti-SARS-CoV-2 nucleoproteïne (NP) en PCR-negatief bij baseline. Neutraliserende antilichaamresponsen werden vergeleken met die waargenomen bij seronegatieve/PCR-negatieve volwassen deelnemers van 18 tot en met 25 jaar uit de hoofdstudie voor volwassenen (per protocol immunogeniciteitspopulatie, PP-IMM) zoals te zien in tabel 3. Non-inferioriteit vereiste dat werd voldaan aan de volgende drie criteria: ondergrens van tweezijdig 95%-BI voor de ratio van geometrische gemiddelde titers (*geometric mean titers*, GMT's) (GMT 12 tot en met 17 jaar/GMT 18 tot en met 25 jaar) > 0,67, puntschatting van de ratio van GMT's $\geq 0,82$ en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor verschil van seroconversiepercentages (*seroconversion rates*, SCR's) (SCR 12 tot en met 17 jaar minus SCR 18 tot en met 25 jaar) > -10%. Aan deze non-inferioriteitscriteria werd voldaan.

Tabel 3: Aangepaste ratio van het geometrische gemiddelde van de neutraliserende antilichaamtiter in de microneutralisatietest voor SARS-CoV-2 S-virus van het wildtype op dag 35 in totaal en uitgesplitst per leeftijdsgroep (PP-IMM-analyseset)¹

Test	Tijds punt	Pediatrische uitbreiding (12 tot en met 17 jaar) N = 390	Hoofdstudie voor volwassenen (18 tot en met 25 jaar) N = 416	12 tot en met 17 jaar versus 18 tot en met 25 jaar
		GMT 95%-BI ²	GMT 95%-BI ²	GMR 95%-BI ²
Microneutralisatie (1/verdunding)	Dag 35 (14 dagen na dosis 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Afkortingen: ANCOVA = analyse van covariantie; BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = verhouding van GMT (*ratio of GMT*), gedefinieerd als de verhouding van 2 GMT's voor de vergelijking van 2 leeftijdscohorten; GMT = geometrisch gemiddelde titer (*geometric mean titer*); LLOQ = ondergrens van kwantificering (*lower limit of quantitation*); MN = microneutralisatie; N = aantal deelnemers aan testspecifieke PP-IMM-analyseset in elk deel van de studie met niet-ontbrekende respons bij elk bezoek; PP-IMM = per protocol immunogeniciteit; SARS-CoV-2 = ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

¹ De tabel omvat alleen deelnemers in de actieve-vaccinatiegroep.

² Een ANCOVA met leeftijdscohort als hoofdeffect en baseline MN test voor neutraliserende antilichamen als covariaat werd uitgevoerd om de GMR te schatten. Individuele responswaarden die als lager dan de LLOQ werden geregistreerd, werden gelijkgesteld aan de helft van de LLOQ.

³ Vertegenwoordigt (n1, n2) populaties, gedefinieerd als:

n1 = aantal deelnemers aan de hoofdstudie bij volwassenen (18 tot en met 25 jaar) met een niet-ontbrekende uitslag van neutraliserende antilichamen

n2 = aantal deelnemers aan pediatrie uitbreiding (12 tot en met 17 jaar) met een niet-ontbrekende uitslag van neutraliserende antilichamen

Studie 2 (2019nCoV-302)

Onderzoek 2 was een gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra met deelnemers van 18 tot 84 jaar oud in het Verenigd Koninkrijk. Na inschrijving werden deelnemers gestratificeerd volgens leeftijd (18 tot 64 jaar; 65 tot 84 jaar) en toegewezen aan de Nuvaxovid- of placebogroep. Het onderzoek sloot deelnemers uit die in belangrijke mate immuungecompromitteerd waren door immunodeficiëntieziekte; met een huidige diagnose of behandeling van kanker; met een auto-immuunziekte/-aandoening; die eerder chronische immunosuppressiva ontvingen of in de afgelopen 90 dagen immunoglobuline of van bloed afgeleide producten ontvingen; met een bloedingstoornis of continu gebruik van anticoagulantia; die een voorgeschiedenis hadden van allergische reacties en/of anafylaxie; die zwanger waren; of die een voorgeschiedenis hadden van laboratorium-bevestigde gediagnosticeerde COVID-19. Deelnemers met klinisch stabiele ziekte, gedefinieerd als ziekte waarbij geen aanzienlijke verandering in de behandeling of ziekenhuisopname voor een verslechtering van ziekte noodzakelijk was tijdens de 4 weken vóór de inschrijving, werden opgenomen. Deelnemers met bekende stabiele infectie met HIV, hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) werden niet uitgesloten van inschrijving.

Inschrijving werd voltooid in november 2020. Deelnemers werden gevolgd gedurende maximaal 12 maanden na de primaire vaccinatieserie, voor de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19.

De analyseset voor primaire werkzaamheid (PP-EFF) omvatte 14.039 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n=7.020) ofwel placebo (n=7.019) ontvingen, twee doses (dosis 1 op dag 0; dosis 2 na mediane 21 dagen [IQR: 21-23], bereik: 16-45), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en waar geen bewijs was van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de PP-EFF-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 56,0 jaar (bereik: 18 tot 84 jaar); 72% (n=5.067) was 18 tot 64 jaar en 28% (n=1.953) was 65 tot 84 jaar; 49% was vrouw; 94% was wit; 3% was Aziatisch; 1% was multiraciaal, < 1% waren zwart of Afro-Amerikaan; en < 1% waren Spaans of Latijns-Amerikaans; 45% had ten minste één comorbiditeit.

Tabel 4: Vaccineffectiviteitsanalyse van PCR-bevestigde COVID-19 met aanvang ten minste 7 dagen na de tweede vaccinatie - (PP-EFF-populatie): Onderzoek 2 (2019nCoV-302)

Subgroep	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccin-effectiviteit (95% BI)
	Deelnemers N	Gevallen van COVID-19 n (%)	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ¹	Deelnemers N	Gevallen van COVID-19 n (%)	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ¹	
Primair werkzaamheidseindpunt							
Alle deelnemers	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7% (80,2, 94,6) ^{2,3}
Subgroepanalyses van het primair werkzaamheidseindpunt							

18 tot 64 jaar	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8% (79,7, 94,9) ²
65 tot 84 jaar	1.953	1 (0,10) ²	---	1.957	9 (0,9) ²	---	88,9% (20,2, 99,7) ⁴

¹ Gemiddelde ziekte-incidentie per jaar onder 1.000 mensen.

² Op basis van een log-lineair model van optreden volgens aangepaste Poisson-regressie met de logaritmische link functie, behandelingsgroep en strata (leeftijdsgroepen en samengevoegde regio) als vaste effecten en robuuste foutenvariantie [Zou 2004].

³ Met primair werkzaamheidseindpuntcriterium voor succes met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (LBBI) > 30%, werkzaamheid bevestigd bij de interim-analyse.

⁴ Gebaseerd op het Clopper-Pearson-model (vanwege weinig voorvallen), 95%-BI's berekend aan de hand van de exacte binomiale Clopper-Pearson-methode aangepast voor de totale waarnemingstijd.

Deze resultaten zijn een afspiegeling van inschrijving die plaatsvond gedurende de periode waarin de B.1.1.7 (alfa)-variant circuleerde in het Verenigd Koninkrijk. Identificatie van de Alfa-variant was gebaseerd op S-gen target failure d.m.v. PCR. Gegevens waren beschikbaar voor 95 van de 106 eindpuntgevallen (90%). Daarvan zijn 66 van de 95 (69%) geïdentificeerd als de alfa-variant, met de andere gevallen geclassificeerd als non-alfa.

Er werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld bij de 7.020 Nuvaxovid-deelnemers in vergelijking met 5 gevallen van ernstige COVID-19 bij de 7.019 placebo deelnemers in de PP-EFF-analyseset.

Substudie naar gelijktijdige toediening met geregistreeerde, seizoensgebonden griepvaccin

In totaal werden 431 deelnemers gelijktijdig gevaccineerd met geïnactiveerde vaccins voor seizoensgebonden griep; 217 deelnemers aan het deelonderzoek ontvingen Nuvaxovid en 214 kregen placebo. De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de per-protocol immunogenicity (PP-IMM)-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid (n=191) ontvingen, was de mediane leeftijd 40,0 jaar (bereik: 22 tot 70 jaar); 93% (n=178) was 18 tot 64 jaar en 7% (n=13) was 65 tot 84; 43% was vrouw; 75% was wit; 23% was multiraciaal of uit etnische minderheden; 27% had ten minste één comorbide aandoening. Gelijktijdige toediening leidde niet tot wijzigingen in de immuunrespons op het griepvaccin zoals gemeten door hemagglutinatieremmingstest (HAI). Een reductie van 30% in antilichaamsresponsen voor Nuvaxovid werd vastgesteld zoals beoordeeld door een antispikes-IgG-test met percentages seroconversie die vergelijkbaar zijn met deelnemers die niet gelijktijdig een griepvaccin kregen (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Studie 3 (2019nCoV-501)

Studie 3 was een gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebocontroleerde fase 2a/b-studie in meerdere centra bij HIV-negatieve deelnemers van 18 tot 84 jaar en mensen met HIV (*people living with HIV*, PLWH) 18 tot 64 jaar in Zuid-Afrika. PLWH zijn medisch stabiel (vrij van opportunistische infecties), krijgen zeer actieve en stabiele antiretrovirale therapie en hebben een HIV-1 virale load van < 1000 kopieën/ml.

Inschrijving werd voltooid in november 2020.

De analyseset voor primaire werkzaamheid (PP-EFF) omvatte 2.770 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n=1.408) ofwel placebo (n=1.362) ontvingen, twee doses (dosis 1 op dag 0; dosis 2 op dag 21), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en waar geen bewijs was van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de PP-EFF-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 28 jaar; 40% was vrouw; 91% was zwart/Afro-Amerikaans; 5% was wit; 3%

was multiraciaal, 1% was Aziatisch; en 2% was Spaans of Latijns-Amerikaans; 5,5% was HIV-positief.

In totaal werden onder alle volwassen deelnemers die seronegatief waren (voor SARS-CoV-2) bij de baseline, 147 symptomatische gevallen met milde, matige, of ernstige COVID-19 verzameld voor de volledige analyse (PP-EFF-analyseset) van het primaire werkzaamheidseindpunt, met 51 (3,62%) gevallen voor Nuvaxovid versus 96 (7,05%) gevallen voor placebo. De resulterende vaccinwerkzaamheid van Nuvaxovid was 48,6% (95%-BI: 28,4, 63,1).

Deze resultaten zijn een afspiegeling van inschrijving die plaatsvond gedurende de periode waarin de B.1.351 (bèta) variant circuleerde in Zuid-Afrika.

Boosterdosis

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder

Studie 2019nCoV-101, deel 2

De veiligheid en immunogeniciteit van een boosterdosis Nuvaxovid, als een enkelvoudige boosterdosis toegediend, werden beoordeeld in een lopende, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde klinische fase 2-studie (studie 2019nCoV-101, deel 2), bij deelnemers van 18 tot 84 jaar die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 bij baseline. In totaal kregen 254 deelnemers (volledige analyseset) twee doses Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgram, 3 weken na elkaar) als primaire vaccinatieserie. Een subset van 104 deelnemers kreeg een boosterdosis Nuvaxovid, ongeveer 6 maanden na ontvangst van dosis 2 van de primaire serie. Een enkele boosterdosis Nuvaxovid induceerde naar schatting een 96-voudige toename in neutraliserende antilichamen, van een GMT van 63 vóór booster (dag 189) tot een GMT van 6.023 na booster (dag 217), en een 4,1-voudige toename van een piek-GMT (14 dagen na dosis 2) van 1.470.

Studie 2019nCoV-501

In studie 3, een gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 2a/b-studie, werden de veiligheid en immunogeniciteit van een boosterdosis beoordeeld bij gezonde hiv-negatieve volwassen deelnemers van 18 tot 84 jaar en medisch stabiele PLWH van 18 tot 84 jaar die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 bij baseline. In totaal kregen 1.173 deelnemers (PP-IMM-analyseset) een boosterdosis Nuvaxovid, ongeveer 6 maanden na afronding van de primaire vaccinatieserie van Nuvaxovid (dag 201). Er werd naar schatting een 52-voudige toename in neutraliserende antilichamen, van een GMT van 69 vóór booster (dag 201) tot een GMT van 3.600 na booster (dag 236), en een 5,2-voudige toename van een piek-GMT (14 dagen na dosis 2) van 694 aangetoond.

Veiligheid en immunogeniciteit van COVID-19-vaccins die als boosterdoses zijn gegeven na afronding van een primaire vaccinatieserie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin, werden beoordeeld in een onafhankelijke studie in het VK.

De onafhankelijke, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde, door de onderzoeker geïnitieerde fase 2-studie (CoV-BOOST-studie, EudraCT 2021-002175-19) werd de immunogeniciteit van een booster beoordeeld bij volwassenen van 30 jaar en ouder zonder voorgeschiedenis van in het laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie. Nuvaxovid werd ten minste 70 dagen na afronding van een primaire vaccinatieserie met ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) of ten minste 84 dagen na afronding van een primaire vaccinatieserie met BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) toegediend. Neutraliserende antilichaamtiter, gemeten door een wildtype-assay, werden 28 dagen na de boosterdosis beoordeeld. Binnen de groep die was toegewezen aan ontvangst van Nuvaxovid kregen 115 deelnemers een primaire serie met twee doses ChAdOx1 nCov-19 en 114 deelnemers een primaire serie met twee doses BNT162b2, voorafgaand aan ontvangst van een enkele boosterdosis (0,5 ml) Nuvaxovid. Met Nuvaxovid was een boosterrespons te zien, ongeacht het gebruikte vaccin voor de primaire vaccinatie.

Boosterdosis bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De effectiviteit van booster doses Nuvaxovid bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar is afgeleid van gegevens die zijn verzameld voor booster doses van het vaccin bij volwassenen in de studies 2019nCoV-101 en 2019nCoV-501, aangezien is aangetoond dat Nuvaxovid zowel bij adolescenten als bij volwassenen een vergelijkbare immuunrespons en effectiviteit opwekt na de primaire serie, en het vermogen om de door vaccinatie opgewekte immuunrespons te versterken is aangetoond bij volwassenen.

Ouderen

Nuvaxovid werd beoordeeld bij personen van 18 jaar en ouder. De werkzaamheid van Nuvaxovid was voor de primaire serie consistent tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere personen (18 tot 64 jaar).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nuvaxovid in een of meerdere subgroepen van de pediatrie populatie voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken in vitro werden uitgevoerd met het matrix-M-adjuvans. Aangetoond werd dat het adjuvans niet genotoxisch is. Carcinogeniteitsonderzoeken zijn niet uitgevoerd. Carcinogeniteit wordt niet verwacht.

Reproductietoxiciteit

Een ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoek is uitgevoerd bij vrouwtjesratten, met toediening van vier intramusculaire doses (twee voorafgaand aan paring; twee tijdens de dracht) van 5 microgram SARS-CoV-2-rS-eiwit (ongeveer 200 keer de dosis ten opzichte van de menselijke dosis van 5 microgram op een aan gewicht aangepaste basis) met 10 microgram matrix-M-adjuvans (ongeveer 40 keer de dosis ten opzichte van de menselijke dosis van 50 microgram op een aan gewicht aangepaste basis). Er werden geen vaccin gerelateerde nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid, zwangerschap en lactatie, of ontwikkeling van het embryo/de foetus en de nakomelingen tot en met dag 21 postnataal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

Adjuvans (matrix-M)

Cholesterol
Fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol)
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat
Natriumchloride
Water voor injecties

Voor adjuvans: zie ook rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

12 maanden bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

Ongeopend Nuvaxovid-vaccin is stabiel tot 12 uur bij 25 °C. Bewaren bij 25 °C is niet de aanbevolen bewaar- of transportomstandigheid, maar kan een richtlijn bieden voor beslissingen voor gebruik in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen tijdens de 12 maanden bewaring bij 2 °C tot 8 °C.

Aangeprikte flacon

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 8 °C of 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) vanaf het moment van aanprikken van de flacon tot de toediening.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het vaccin na eerste opening (eerste aanprikken) onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities na ingebruikname de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze niet langer zijn dan 12 uur bij 2 °C tot 8 °C of 6 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon voor meervoudig gebruik

Flacon met 5 doses

2,5 ml dispersie in een flacon (type I-glas) met een stop (bromobutylrubber) en een aluminium verzegeling met blauwe plastic flip-offdop.

Elke flacon bevat 5 doses van 0,5 ml

Verpakkingsgrootte: 2 flacons voor meervoudig gebruik of 10 flacons voor meervoudig gebruik

Flacon met 10 doses

5 ml dispersie in een flacon (type I-glas) met een stop (bromobutylrubber) en een aluminium verzegeling met blauwe plastic flip-offdop.

Elke flacon bevat 10 doses van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 2 flacons voor meervoudig gebruik of 10 flacons voor meervoudig gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hantering en toediening

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een medische zorgverlener met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin wordt gebruiksklaar geleverd.
- Ongeopend vaccin moet worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Haal de flacon met vaccin direct vóór gebruik uit de doos in de koelkast.
- Noteer de datum en tijd van verwijdering op het etiket van de flacon. Te gebruiken binnen 12 uur na het eerste aanprikken.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voor meervoudig gebruik rustig rond vóór en tussen elk optrekken van een dosis. Niet schudden.
- Elke flacon voor meervoudig gebruik bevat een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige dispersie die geen zichtbare deeltjes bevat.
- Controleer de inhoud van de flacon visueel op zichtbare deeltjes en/of verkleuring voorafgaand aan toediening. Het vaccin niet gebruiken als een van beide aanwezig zijn.

Het vaccin toedienen

- Een overvulling is inbegrepen per flacon om ervoor te zorgen dat maximaal 5 doses (flacon van 2,5 ml) of 10 doses (flacon van 5 ml) van elk 0,5 ml geëxtraheerd kunnen worden.
- Elke 0,5 ml-dosis wordt opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit om te worden toegediend door middel van intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltapier van de bovenarm.
 - Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.
 - Bundel geen overtollig vaccin uit meerdere flacons.

Bewaring na aanprikken van de flacon

- Bewaar de geopende flacon tussen 2 °C en 8 °C gedurende maximaal 12 uur of op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende maximaal 6 uur na het eerste aanprikken, zie rubriek 6.3.

Verwijdering

- Indien niet gebruikt binnen 12 uur bij bewaring tussen 2 °C en 8 °C of binnen 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur na het eerste aanprikken van de flacon, moet dit vaccin worden weggegooid, zie rubriek 6.3.

Vernietiging

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tsjechië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

EU/1/21/1618/001	10 flacons voor meervoudig gebruik (10 doses per flacon)
EU/1/21/1618/002	10 flacons voor meervoudig gebruik (5 doses per flacon)
EU/1/21/1618/003	2 flacons voor meervoudig gebruik (10 doses per flacon)
EU/1/21/1618/004	2 flacons voor meervoudig gebruik (5 doses per flacon)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2021
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit zijn flacons voor meervoudig gebruik en bevatten 5 doses van 0,5 ml per flacon (zie rubriek 6.5).

Eén dosis (0,5 ml) bevat 5 microgram van het spike-eiwit van SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5)* met Matrix-M als adjuvans.

Per dosis van 0,5 ml bevat het adjuvans Matrix-M: fractie-A (42,5 microgram) en fractie-C (7,5 microgram) van het extract van *Quillaja saponaria* Molina.

*geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie door middel van het baculovirus-expressiesysteem in een cellijn die afkomstig is van Sf9-cellen van de insectensoort *Spodoptera frugiperda*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie (injectie).

De dispersie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot licht opaalachtig (pH 7,2)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nuvaxovid XBB.1.5 is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 12 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus.

Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Nuvaxovid XBB.1.5 wordt intramusculair toegediend als een enkelvoudige dosis (0,5 ml) voor personen van 12 jaar en ouder, ongeacht de eerdere vaccinatiestatus.

Aan personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, dient Nuvaxovid XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin te worden toegediend.

Immuungecompromitteerde personen

Aanvullende doses kunnen worden toegediend aan ernstig immuungecompromitteerde personen in overeenstemming met nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nuvaxovid XBB.1.5 bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere personen ≥ 65 jaar.

Wijze van toediening

Nuvaxovid XBB.1.5 is uitsluitend bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.

Injecteer het vaccin niet intravasculair, subcutaan of intradermaal.

Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.

Voor de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden vóór toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot het hanteren en afvoeren van het vaccin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld met Nuvaxovid. Gepaste medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn in het geval van een anafylactische reactie na de toediening van het vaccin.

Nauwgezette observatie gedurende minstens 15 minuten wordt aanbevolen na de vaccinatie. Een aanvullende dosis van het vaccin mag niet gegeven worden aan degenen die na een voorgaande dosis Nuvaxovid een voorval van anafylaxie ervoeren.

Myocarditis en pericarditis

Na vaccinatie met Nuvaxovid bestaat er een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie ontstaan en traden voornamelijk binnen 14 dagen op (zie rubriek 4.8).

De beschikbare gegevens wijzen erop dat het verloop van myocarditis en pericarditis na vaccinatie niet verschilt van myocarditis of pericarditis in het algemeen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerden (inclusief ouders of verzorgers) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij na vaccinatie symptomen ontwikkelen die op myocarditis of pericarditis wijzen, zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties

Angst-gerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden in samenhang met de vaccinatie als psychogene respons op de injectie van de naald. Het is belangrijk dat voorzorgsmaatregelen zijn getroffen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen met een acute, ernstige ziekte die gepaard gaat met koorts of acute infectie. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of lichte koorts hoeft vaccinatie niet te worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsaandoeningen

Zoals met andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen die worden behandeld met anticoagulantia of degenen met trombocytopenie of een stollingsaandoening (zoals hemofilie), aangezien bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na intramusculaire toediening.

Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin werden beoordeeld bij een beperkt aantal immuungecompromitteerde personen. De werkzaamheid van Nuvaxovid XBB.1.5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van bescherming

De duur van bescherming door het vaccin is onbekend, omdat die wordt bepaald door nog lopende klinische studies.

Beperkingen van werkzaamheid van het vaccin

Personen zijn pas volledig beschermd vanaf ongeveer 7 dagen na de tweede dosis. Zoals bij alle vaccins, biedt vaccinatie met Nuvaxovid XBB.1.5 mogelijk niet aan alle gevaccineerden bescherming.

Hulpstoffen

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kalium

Dit vaccin bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) met geïnactiveerde griepvaccins is beoordeeld bij een beperkt aantal deelnemers aan een verkennende klinische substudie, zie rubriek 4.8 en rubriek 5.1.

De respons van bindende antilichamen op SARS-CoV-2 was lager wanneer Nuvaxovid gelijktijdig werd gegeven met geïnactiveerd griepvaccin. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Nuvaxovid XBB.1.5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Nuvaxovid bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling, zie rubriek 5.3.

Het toedienen van Nuvaxovid XBB.1.5 tijdens zwangerschap mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor moeder en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Nuvaxovid XBB.1.5 in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling aan Nuvaxovid XBB.1.5 van de borstvoeding gevende vrouw verwaarloosbaar is.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit, zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nuvaxovid XBB.1.5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, sommige bijwerkingen genoemd in rubriek 4.8 kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel na de primaire serie

Deelnemers van 18 jaar en ouder

De veiligheid van Nuvaxovid werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van samengevoegde gegevens van 5 lopende klinische studies, uitgevoerd in Australië, Zuid-Afrika, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Mexico. Op het moment van de analyse had een totaal van 49.950 deelnemers van 18 jaar en ouder ten minste één dosis van de primaire serie met twee doses Nuvaxovid (n = 30.058) of placebo (n = 19.892) ontvangen. Op het moment van vaccinatie was de mediane leeftijd 48 jaar (bereik: 18 tot 95 jaar), de mediane duur van opvolging was 70 dagen na dosis 2, met 32.993 (66%) deelnemers die langer dan 2 maanden werden opgevolgd na dosis 2.

Van de gepoolde reactogeniciteitsgegevens, uit de twee fase 3-studies waaraan deelnemers van 18 jaar en ouder meededen en die een willekeurige dosis Nuvaxovid (n=20.055) of placebo (n=10.561) kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen gevoeligheid op de injectieplaats (75%), pijn op de injectieplaats (62%), vermoeidheid (53%), myalgie (51%), hoofdpijn (50%), malaise (41%), artralgie (24%) en misselijkheid of braken (15%). De bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in ernst met een mediane duur van ≤ 2 dagen voor lokale voorvallen en ≤ 1 dag voor systemische voorvallen na de vaccinatie.

Over het algemeen was er een hogere incidentie van bijwerkingen bij jongere leeftijdsgroepen: de incidentie van gevoeligheid op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn, malaise, artralgie en misselijkheid of braken was hoger bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot jonger dan 65 jaar dan bij patiënten van 65 jaar en ouder.

De plaatselijke en systemische bijwerkingen werden vaker gemeld na dosis 2 dan na dosis 1.

Geregistreerde geïnactiveerde seizoensgebonden griepvaccins werden gelijktijdig aan 431 deelnemers van een verkennend fase 3-substudie (2019nCoV-302) in de deltaspier van de andere arm toegediend op dezelfde dag als dosis 1 van Nuvaxovid (n=217) of placebo (n=214). De frequentie van plaatselijke en systemische bijwerkingen in de influenza-substudiepopulatie was hoger dan in de hoofdonderzoekspopulatie na dosis 1, in zowel de Nuvaxovid- als de placebogroep.

Adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De veiligheid van Nuvaxovid bij adolescenten werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van het pediatrie uitbreidingsgedeelte van een lopende multicentrische, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie (studie 2019nCoV-301). Veiligheidsgegevens werden verzameld bij 2.232 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, met en zonder bewijs van eerdere SARS CoV-2-infectie, in de Verenigde Staten die ten minste één dosis Nuvaxovid (n = 1.487) or placebo (n = 745) kregen. De demografische kenmerken van de deelnemers die Nuvaxovid kregen en de deelnemers die placebo kregen, waren vergelijkbaar.

De meest voorkomende bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (71%), pijn op de injectieplaats (67%), hoofdpijn (63%), myalgie (57%), vermoeidheid (54%), malaise (43%), misselijkheid of braken (23%), artralgie (19%) en pyrexie (17%). Koorts werd vaker waargenomen bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar vergeleken met volwassenen, waarbij de frequentie zeer vaak voorkomend was na de tweede dosis bij adolescenten. De bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig in ernst met een mediane duur van minder dan of gelijk aan 2 dagen voor lokale voorvallen en minder dan of gelijk aan 1 dag voor systemische voorvallen na de vaccinatie.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel na de booster dosis

Deelnemers van 18 jaar en ouder

In een onafhankelijke studie (CoV-BOOST-studie, EudraCT 2021-002175-19) ter beoordeling van het gebruik van een booster dosis Nuvaxovid bij personen die primaire vaccinatie met een goedgekeurd mRNA COVID-19-vaccin of adenoviraal COVID-19-vectorvaccin hadden voltooid, werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

De veiligheid en immunogeniciteit van een booster dosis Nuvaxovid werden beoordeeld in een lopende, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, waarnemergeblindeerde klinische fase 3-studie (studie 2019nCoV-301). In totaal kregen 12.777 deelnemers ten minste 6 maanden na ontvangst van de primaire serie van twee doses (mediaan van 11 maanden tussen voltooiing van primaire serie en booster dosis) een booster dosis van het vaccin. Van de 12.777 deelnemers die een booster dosis kregen, kregen 39 deelnemers Nuvaxovid niet bij alle drie de doses. De veiligheidsanalyses omvatten evaluatie van in het onderzoek bevraagde plaatselijke en systemische bijwerkingen binnen 7 dagen na een booster dosis voor deelnemers die het elektronische dagboek invulden (n=10.137).

De meest voorkomende in het onderzoek bevraagde bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (73%), pijn op de injectieplaats (61%), vermoeidheid (52%), spierpijn (51.%), hoofdpijn (45.%), malaise (40%) en gewrichtspijn (26.%).

Adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De veiligheid van een boosterdosering van Nuvaxovid werd beoordeeld door middel van een tussentijdse analyse van een lopende fase 3-studie (studie 2019nCoV-301). In totaal kregen 1.499 deelnemers een boosterdosering ongeveer 9 maanden na ontvangst van dosis 2 van de primaire serie. Een subset van 220 deelnemers die de boosterdosering kregen, werden binnen 7 dagen na de boosterdosering geëvalueerd op in het onderzoek bevraagde bijwerkingen (Ad Hoc Booster Veiligheidsanalyse-set), van wie er 190 het elektronische dagboek invulden.

De in dit onderzoek bevraagde bijwerkingen vonden bij adolescenten in vergelijking met volwassenen in een hogere frequentie en met een hogere graad plaats. De meest voorkomende in het onderzoek bevraagde bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (72%), hoofdpijn (68%), vermoeidheid (66%), pijn op de injectieplaats (64%), spierpijn (62%), malaise (47%) en misselijkheid of braken (26%), met een mediane duur van 1 tot 2 dagen na de vaccinatie. Vanaf het moment van toediening van de boosterdosering tot 28 dagen na toediening werden geen nieuwe veiligheidsproblemen bij de deelnemers geconstateerd.

Nuvaxovid XBB.1.5 (aan Omicron-aangepaste Nuvaxovid)

De veiligheid van Nuvaxovid XBB.1.5 is afgeleid uit de veiligheidsgegevens van het Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)-vaccin en de veiligheidsgegevens van het aangepaste Omicron BA.5-vaccin.

Een boosterdosering van het Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5-vaccin en het bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-vaccins werden geëvalueerd in een lopende fase 3-studie bij deelnemers van 18 jaar en ouder (2019nCoV-311 deel 2). In deze studie kregen 251 deelnemers een Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)-boosterdosering, 254 deelnemers een monovalente Omicron BA.5-boosterdosering en 259 deelnemers een Nuvaxovid bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-boosterdosering. De mediane opvolgingsperiode sinds de eerste boostervaccinatie was 48 dagen tot en met de sluitingsdatum voor gegevens van 31 mei 2023.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5-boosterdoses was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd gezien na de Nuvaxovid (oorspronkelijke, Wuhan-stam)-boosterdosering. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren gevoeligheid op de injectieplaats (> 50%), pijn op de injectieplaats (> 30%), vermoeidheid (> 30%), hoofdpijn (> 20%), myalgie (> 20%) en malaise (> 10%). Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld voor de Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5-boosterdoses. In studie 2019nCoV-311, deel 2 was de frequentie van zowel lokale als systemische reactogeniciteitsvoorvallen hoger bij vrouwen dan bij mannen voor alle vaccinconstructen die zijn getest.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, worden hieronder vermeld in overeenstemming met de volgende frequentie categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen van Nuvaxovid in klinische studies en uit de ervaring na toekenning van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

MedDRA Systeem- /orgaanklasse	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Lymfadenopathie		
Immuunsysteem aandoeningen					Anafylaxie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn				Paresthesie Hypo-esthesie
Hart- aandoeningen					Myocarditis Pericarditis
Bloedvat- aandoeningen			Hypertensie ^d		
Maag-darmstelsel aandoeningen	Misselijkheid of braken ^a				
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Huiduitslag Erytheem Pruritus Urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie ^a Artralgie ^a				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Gevoeligheid op de injectieplaats ^a Pijn op de injectieplaats ^a Vermoeidheid ^a Malaise ^{a,b}	Roodheid op de injectieplaats ^{a,c} Zwelling op de injectieplaats ^a Pyrexie ^e Pijn in de ledematen	Pruritus op de injectieplaats Koude rillingen	Warmte op de injectieplaats	

a Hogere frequenties van deze voorvallen werden waargenomen na de tweede dosis.

b Deze term omvat ook voorvallen die werden gerapporteerd als griepachtige ziekte.

c Deze term omvat zowel roodheid op de injectieplaats als erytheem op de injectieplaats (vaak voorkomend).

d Hypertensie werd niet gerapporteerd bij de adolescenten van 12 tot en met 17 jaar in de klinische studie.

e Pyrexie werd vaker waargenomen bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar vergeleken met volwassenen, waarbij de frequentie zeer vaak voorkomend was na de tweede dosis bij adolescenten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens de klinische studies werd een toenemende incidentie van hypertensie na vaccinatie waargenomen, (n = 46, 1,0%) in vergelijking met placebo (n = 22, 0,6%), bij oudere volwassenen gedurende de 3 dagen na vaccinatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) met vermelding van batch-/lotnummer indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In het geval van een overdosering wordt monitoring van vitale functies en mogelijk symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccin, eiwit-subeenheid, ATC-code: J07BN04

Werkingsmechanisme

Nuvaxovid XBB.1.5 bestaat uit een gezuiverd full-length SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 recombinant spike (S)-eiwit dat is gestabiliseerd in de prefusie-conformatie. De toevoeging van het op saponine gebaseerde matrix-M-adjuvans vergemakkelijkt de activering van de cellen van het lichaamseigen immuunsysteem, wat de mate van de S-eiwitspecifieke immunrespons vergroot. De twee vaccincomponenten veroorzaken B- en T-cel-gemedieerde immunresponsen op het S-eiwit, inclusief neutraliserende antilichamen, die kunnen bijdragen aan de bescherming tegen COVID-19.

Nuvaxovid XBB.1.5 (aan Omicron aangepaste Nuvaxovid)

De werkzaamheid van Nuvaxovid XBB.1.5 is afgeleid uit de werkzaamheidsgegevens van het Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)-vaccin en de immunogeniciteitsgegevens van het aangepaste vaccin van de Omicron BA.5-stam.

In studie 2019nCoV-311, deel 2 kregen in totaal 694 deelnemers van 18 jaar en ouder, die werden beoordeeld op immunogeniciteit en die eerder 3 of meer doses van het Pfizer-BioNTech COVID-19-vaccin of het Moderna COVID-19-vaccin hadden gekregen, 1 van de volgende als booster dosis: Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam), Nuvaxovid monovalent Omicron BA.5-vaccin of Nuvaxovid bivalent oorspronkelijk/Omicron BA.5-vaccin. De booster doses werden respectievelijk medio 11-13 maanden na de laatste vaccinatie toegediend. De GMR's en seroresponspercentages werden 1 maand na de vaccinatie geëvalueerd.

De primaire doelstelling van de studie was het aantonen van superioriteit met betrekking tot de pseudovirus-neutraliserende antilichaamtiter (ID_{50}) en van non-inferioriteit met betrekking tot het seroresponspercentage van de anti-Omicron BA.5-immunrespons geïnduceerd door een dosis van het Nuvaxovid bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-vaccin ten opzichte van de respons die wordt opgewekt door een dosis Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) en om de non-inferioriteit met betrekking tot de ID_{50} voor de oorspronkelijke SARS-CoV-2-stam voor het Nuvaxovid bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-vaccin te beoordelen vergeleken met Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam).

Superioriteit van de anti-Omicron BA.5 ID_{50} voor het Nuvaxovid bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-vaccin ten opzichte van Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) werd aangetoond, aangezien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de GMR > 1 was. Aan non-inferioriteit van de anti-oorspronkelijke ID_{50} voor het Nuvaxovid bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-vaccin ten opzichte van Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) werd voldaan, aangezien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR > 0,67 was. Aan non-inferioriteit van het seroresponspercentage voor de Omicron BA.5-variant voor het Nuvaxovid bivalente oorspronkelijke/Omicron BA.5-vaccin ten opzichte van Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) werd voldaan, aangezien de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor

het verschil in percentages van deelnemers met een serorespons $> -5\%$ was. Zie tabel 2 voor meer informatie.

Verkennde immunogeniciteitanalyses omvatten een beoordeling van de ID_{50} GMT-ratio en het verschil in seroresponspercentages voor het Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5-vaccin in vergelijking met Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam). De GMT-ratio na de booster dosis met het Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5-vaccin vergeleken met de booster dosis van Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) was 2,5 (tweezijdige 95%-BI's: 2,10, 2,94). Het verschil in seroresponspercentages tussen de booster dosis met het Nuvaxovid monovalente Omicron BA.5-vaccin en de booster dosis met Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) was 33,2% (tweezijdige 95%-BI's: 25,4%, 40,7%). Hoewel niet formeel beoordeeld, zouden deze responsen hebben voldaan aan de drie slagingscriteria voor de studie.

Tabel 2: Omicron BA.5- en Wuhan-pseudovirusneutraliserende antilichaamtiter (ID_{50}) en seroresponspercentages na boostervaccinatie met Nuvaxovid monovalent BA.5-vaccin, Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) en Nuvaxovid bivalent oorspronkelijk/Omicron BA.5-vaccin – PP-pseudovirusneutralisatietest-subset; Studie 2019nCoV-311, deel 2

Parameters	Deelnemers ≥ 18 jaar			Bivalent vs. oorspronkelijk Voldoen aan hypothesetest	Monovalent Omicron BA.5 vs. oorspronkelijk	Monovalent Omicron BA.5 vs. bivalent
	Nuvaxovid monovalent Omicron BA.5	Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)	Nuvaxovid bivalent oorspronkelijk/Omicron BA.5			
Omicron BA.5-pseudovirusneutralisatie						
Baseline¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
95%-BI ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6			
Dag 28						
n1	235	227	231	GMTR, LB van 95%-BI > 1,0 criterium voor superioriteit		
Aangepast GMT ³	1279,1	515,1	1017,8	2,0 JA	2,5 NT	1,3 NT
95%-BI ²	1119,7, 1461,1	450,4, 589,0	891,0, 1162,6	1,69, 2,33	2,10, 2,94	1,06, 1,50
GMFR referentiedag 0	4,4	1,8	3,6			
95%-BI ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Verschil in SRR ⁶ LB van 95%-BI > -5% criterium van non-inferioriteit		
SRR ≥ 4-voudige toename, ⁴ n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 JA	33,2 NT	5,7 NT
95%-BI 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
Oorspronkelijke (Wuhan) pseudovirusneutralisatie						
Baseline¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1355,4	1259,7	1222,1			
95%-BI ²	1141,7, 1609,2	1044,1, 1519,8	1024,5, 1457,9			
Dag 28						
n1	236	227	231	GMTR LB van 95%-BI > 0,67 criterium voor non-inferioriteit		
Aangepast GMT ³	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 JA	0,9	0,9
95%-BI ²	1766,6, 2310,1	1926,4, 2525,1	1932,9, 2529,3	0,84, 1,20	0,78, 1,08	0,77, 1,09
GMFR referentiedag 0	1,6	1,9	1,9			
95%-BI ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Verschil in SRR ⁶		

SRR ≥ 4-voudige toename, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95%-BI 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

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMFR = geometrisch gemiddelde toenamefactor; GMT = geometrisch gemiddelde titer (*geometric mean titer*); GMTR = verhouding van GMT; ID₅₀ = 50% remmende verdunding; LB = ondergrens; LLOQ = ondergrens van kwantificering; n1 = aantal deelnemers aan testspecifieke PP-IMM-analyseset met niet-ontbrekende gegevens bij elk bezoek; n2 = aantal deelnemers aan testspecifieke PP-IMM-analyseset met niet-ontbrekende gegevens op dag 0 en dag 28; n3 = aantal deelnemers die een ≥ 4-voudige toename meldden met percentages berekend op basis van n2 als teller; NT = niet-getest; PP-IMM = per-protocol immunogeniciteit; SRR = seroresponspercentage.

¹ Baseline werd gedefinieerd als de laatste niet-ontbrekende beoordeling vóór de boostervaccinatie.

² De 95%-BI's voor GMT en GMFR werden berekend op basis van de t-distributie van de log-getransformeerde waarden vervolgens terug getransformeerd naar de oorspronkelijke schaal voor presentatie.

³ Een ANCOVA met vaccingroep en leeftijdsgroep (18-54, ≥ 55 jaar) als vaste effecten en baselinewaarde (dag 0) als covariaat werd uitgevoerd met alle vaccingroepen geïncludeerd om de aangepaste GMT voor alle vaccingroepen te schatten. Elke paarsgewijze vergelijking omvatte de gegevens van slechts twee groepen om de aangepaste GMTR tussen de twee vaccingroepen te schatten. Het gemiddelde verschil tussen de vaccingroepen en de overeenkomende BI-limieten werd vervolgens exponentieel vermenigvuldigd om de ratio van ID₅₀ GMT's en de overeenkomende 95%-BI's te verkrijgen.

⁴ Het SRR werd gedefinieerd als percentage deelnemers bij elk postvaccinatiebezoek met een titer ≥ 4-voudige toename van ID₅₀-niveau ten opzichte van de baseline als de baselinewaarde gelijk aan of hoger is dan LLOQ of ≥ 4-maal hoger is dan de LLOQ als de baselinewaarde lager is dan de LLOQ en is berekend met n2 als de noemer.

⁵ Het 95%-BI voor SRR werd berekend met de Clopper-Pearson-methode.

⁶ Het 95%-BI voor het verschil in SRR werd berekend op basis van de methode van Miettinen en Nurminen.

Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)

Klinische werkzaamheid

Primaire serie

De klinische werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Nuvaxovid worden onderzocht in twee placebogecontroleerde, fase 3-studies: Studie 1 (2019nCoV-301), uitgevoerd in Noord-Amerika en Studie 2 (2019nCoV-302) uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, en in een fase 2 a/b-studie, Studie 3, uitgevoerd in Zuid-Afrika.

Studie 1 (2019nCoV-301)

Studie 1 is een lopende gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra met een hoofdstudie voor volwassenen uitgevoerd bij deelnemers van 18 jaar en ouder in de Verenigde Staten en Mexico, en een pediatrie uitbreiding bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar in de Verenigde Staten.

Deelnemers van 18 jaar en ouder

Na inschrijving in de hoofdstudie voor volwassenen werden deelnemers gestratificeerd volgens leeftijd (18 tot 64 jaar en ≥ 65 jaar) en in een 2:1 verhouding ingedeeld voor het ontvangen van Nuvaxovid of placebo. De studie sloot deelnemers uit die in belangrijke mate immuungecompromiteerd waren door immunodeficiëntieziekte; die actieve kanker hadden met chemotherapie; die eerder chronische immunosuppressiva ontvingen of in de afgelopen 90 dagen immunoglobuline of van bloed afgeleide producten ontvingen; die zwanger waren of borstvoeding gaven; of die een voorgeschiedenis hadden van laboratorium-bevestigde, gediagnosticeerde COVID-19. Deelnemers met klinisch stabiele onderliggende comorbiditeit werden geïncludeerd, evenals deelnemers met goed gecontroleerde HIV-infectie.

Werving van volwassenen werd voltooid in februari 2021. Deelnemers zullen worden gevolgd gedurende maximaal 24 maanden na de tweede dosis, voor de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. Na verzameling van voldoende veiligheidsgegevens ter ondersteuning van een aanvraag voor noodgevallentoeepassing, werden deelnemers die in eerste instantie een placebo ontvingen, uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties Nuvaxovid met

een tussenpauze van 21 dagen; deelnemers die eerder Nuvaxovid ontvingen werden uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties van placebo met een tussenpauze van 21 dagen ('geblindeerde crossover'). Alle deelnemers kregen de optie om gevolgd te worden in de studie.

De primaire populatie voor de analyse van de werkzaamheid (aangeduid als Per-Protocol Efficacy [PP-EFF]-analyse) omvatte 25.452 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n = 17.312) ofwel placebo (n = 8.140) ontvingen, twee doses ontvingen (dosis 1 op dag 0; dosis 2 op dag 21, mediane 21 dagen [IQR 21-23], bereik 14-60), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en geen bewijs van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die een placebo kregen. In de PP-EFF-analyse voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 47 jaar (bereik: 18 tot 95 jaar); 88% (n = 15.264) was 18 tot 64 jaar en 12% (n = 2.048) was 65 jaar of ouder; 48% was vrouw; 94% was afkomstig uit de Verenigde Staten en 6% uit Mexico; 76% was wit, 11% was zwart of Afro-Amerikaan, 6% was Amerikaans Indiaan (inclusief inheemse Amerikanen) of inheems Alaskaans, en 4% Aziatisch; 22% was Spaans of Latijns-Amerikaans. Ten minste één eerder bestaande comorbiditeit of levensstijl die wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 was aanwezig bij 16.493 (95%) deelnemers.

Comorbiditeiten waren onder andere: obesitas (*body mass index* [BMI] ≥ 30 kg/m²); chronische longaandoening; diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekte; chronische nierziekte; of humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Andere kenmerken met een hoog risico waren onder andere leeftijd ≥ 65 jaar (met of zonder comorbiditeiten) of leeftijd < 65 jaar met comorbiditeiten en/of woon- of werkomstandigheden met bekende frequente blootstelling aan SARS-CoV-2 of dichtbevolkte omstandigheden.

COVID-19-gevallen werden bevestigd d.m.v. polymerase kettingreactie (PCR) via een centraal laboratorium. Vaccineffectiviteit wordt weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Vaccineffectiviteit tegen PCR-bevestigde COVID-19 met aanvang vanaf 7 dagen na de tweede vaccinatie¹ – PP-EFF-analyse; onderzoek 2019nCoV-301

Subgroep	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccineffectiviteit (95% BI)
	Deelnemers N	COVID-19-gevallen n (%) ²	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ²	Deelnemers N	COVID-19-gevallen n (%) ³	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ²	
Primair werkzaamheidseindpunt							
Alle deelnemers	17.312	14 (0,1)	3,26	8,140	63 (0,8)	34,01	90,4% (82,9, 94,6) ^{3,4}

¹ VE geëvalueerd bij deelnemers zonder belangrijke afwijkingen van het protocol, die seronegatief waren (voor SARS-CoV-2) bij baseline en geen laboratorium-bevestigde actuele SARS-CoV-2-infectie hadden met begin van symptomen tot 6 dagen na de tweede dosis, en die het volledige voorgeschreven regime van het vaccin ontvingen.

² Gemiddelde ziekte-incidentie per jaar onder 1.000 mensen.

³ Op basis van een log-lineair model van PCR-bevestigde COVID-19-infectie incidentie met behulp van Poisson-regressie met behandelingsgroep en leeftijdsstrata als vaste effecten en robuuste foutvariantie, waarbij VE = 100 × (1 – relatief risico) (Zou 2004).

⁴ Met primair werkzaamheidseindpuntcriterium voor succes met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (LBBI) > 30% bij de geplande primaire bevestigende analyse

Vaccineffectiviteit van Nuvaxovid voor het voorkomen van eerste symptomen van COVID-19 vanaf zeven dagen na dosis 2 was 90,4% (95%-BI 82,9, 94,6). Er werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld bij de 17.312 Nuvaxovid deelnemers in vergelijking met 4 gevallen van ernstige COVID-19 in de 8.140 deelnemers in de placebogroep deelnemers in de PP-EFF-analyse.

Subgroepanalyses van het primair werkzaamheidseindpunt toonden vergelijkbare werkzaamheidspuntschattingen voor mannelijke en vrouwelijke deelnemers en etnische groepen, en bij deelnemers met medische comorbiditeiten geassocieerd met een hoog risico op ernstige COVID-19. Er waren geen betekenisvolle verschillen in de algehele werkzaamheid bij deelnemers die een verhoogd risico liepen op ernstige COVID-19, waaronder die met 1 of meerdere comorbiditeiten die het risico vergroten van ernstige COVID-19 (bijv. BMI \geq 30 kg/m², chronische longziekte, diabetes mellitus type 2, cardiovasculaire aandoeningen en chronische nierziekte).

Werkzaamheidsresultaten weerspiegelen de inschrijving die plaatsvond tijdens de periode waarin voornamelijk stammen geclassificeerd als zorgelijke varianten (Variants of Concern - VOC) of 'interessante' varianten (Variants of Interest - VOI) circuleerden in de twee landen (VS en Mexico) waar het onderzoek werd uitgevoerd. Sequentiegegevens waren beschikbaar voor 61 van de 77 eindpuntgevallen (79%). Van deze werden 48 van de 61 (79%) geïdentificeerd als zorgelijke varianten of 'interessante' varianten. De meest voorkomende zorgelijke varianten die werden geïdentificeerd, waren alfa met 31/61 gevallen (51%), bèta (2/61, 4%) en gamma (2/61, 4%), terwijl de meest voorkomende 'interessante' varianten waren: jota met 8/61 gevallen (13%) en epsilon (3/61, 5%).

Werkzaamheid bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De beoordeling van de werkzaamheid en immunogeniciteit van Nuvaxovid bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar werd uitgevoerd in de Verenigde Staten in het lopende pediatrie uitbreidingsgedeelte van de multicentrische, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie 2019nCoV-301. In totaal 1.799 deelnemers, toegewezen in een 2:1 verhouding om twee doses Nuvaxovid (n = 1.205) of placebo (n = 594) te ontvangen via intramusculaire injectie met een tussenpauze van 21 dagen, vertegenwoordigden de per protocol werkzaamheidspopulatie. Deelnemers met bevestigde infectie of eerdere infectie door SARSCoV-2 op het moment van randomisatie werden niet opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse.

Inschrijving van adolescenten werd voltooid in juni 2021. Deelnemers werden tot 24 maanden na de tweede dosis gevolgd voor beoordelingen van veiligheid, werkzaamheid en immunogeniciteit tegen COVID-19. Na een opvolgingsperiode van 60 dagen voor veiligheid werden adolescenten die in eerste instantie een placebo ontvingen, uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties Nuvaxovid met een tussenpauze van 21 dagen; deelnemers die eerder Nuvaxovid ontvingen werden uitgenodigd voor het ontvangen van twee injecties van placebo met een tussenpauze van 21 dagen ('geblindeerde crossover'). Alle deelnemers kregen de optie om gevolgd te blijven worden in de studie.

COVID-19 werd gedefinieerd als de eerste episode van door PCR bevestigde milde, matige of ernstige COVID-19 met ten minste één of meer van de vooraf gedefinieerde symptomen binnen elke ernstcategorie. Milde COVID-19 werd gedefinieerd als koorts, nieuw optredende hoest of ten minste 2 of meer bijkomende COVID-19-symptomen.

Er waren 20 gevallen van PCR-bevestigde symptomatische milde COVID-19 (Nuvaxovid, n = 6 [0,5%]; placebo, n = 14 [2,4%]), wat resulteerde in een werkzaamheidspuntschatting van 79,5% (95%-BI: 46,8%; 92,1%).

Ten tijde van deze analyse was de Delta-variant (B.1.617.2 en AY-lijnen) de zorgelijke variant (VOC) en de meest voorkomende variant die in de VS circuleerde en was deze verantwoordelijk voor alle gevallen waarvan sequentiegegevens beschikbaar zijn (11/20, 55%).

Immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 17 jaar

Een analyse van de SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamrespons 14 dagen na dosis 2 (dag 35) werd uitgevoerd bij adolescente deelnemers die seronegatief waren voor anti-SARS-CoV-2 nucleoproteïne (NP) en PCR-negatief bij baseline. Neutraliserende antilichaamresponsen werden vergeleken met die waargenomen bij seronegatieve/PCR-negatieve volwassen deelnemers van 18 tot en met 25 jaar uit de hoofdstudie voor volwassenen (per protocol immunogeniciteitspopulatie, PP-IMM) zoals te zien in tabel 4. Non-inferioriteit vereiste dat werd voldaan aan de volgende drie criteria: ondergrens van tweezijdig 95%-BI voor de ratio van geometrische gemiddelde titers (*geometric mean titers*, GMT's) (GMT 12 tot en met 17 jaar/GMT 18 tot en met 25 jaar) > 0,67,

puntschatting van de ratio van GMT's $\geq 0,82$ en de ondergrens van het tweezijdige 95%-BI voor verschil van seroconversiepercentages (*seroconversion rates*, SCR's) (SCR 12 tot en met 17 jaar minus SCR 18 tot en met 25 jaar) $> -10\%$. Aan deze non-inferioriteitscriteria werd voldaan.

Tabel 4: Aangepaste ratio van het geometrische gemiddelde van de neutraliserende antilichaamtiters in de microneutralisatietest voor SARS-CoV-2 S-virus van het wildtype op dag 35 in totaal en uitgesplitst per leeftijdsgroep (PP-IMM-analyseset)¹

Test	Tijdstip	Pediatrische uitbreiding (12 tot en met 17 jaar) N = 390	Hoofdstudie voor volwassenen (18 tot en met 25 jaar) N = 416	12 tot en met 17 jaar versus 18 tot en met 25 jaar
		GMT 95%-BI ²	GMT 95%-BI ²	GMR 95%-BI ²
Microneutralisatie (1/verdunding)	Dag 35 (14 dagen na dosis 2)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) ³

Afkortingen: ANCOVA = analyse van covariantie; BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = verhouding van GMT (*ratio of GMT*), gedefinieerd als de verhouding van 2 GMT's voor de vergelijking van 2 leeftijdscohorten; GMT = geometrisch gemiddelde titer (*geometric mean titer*); LLOQ = ondergrens van kwantificering (*lower limit of quantitation*); MN = microneutralisatie; N = aantal deelnemers aan testspecifieke PP-IMM-analyseset in elk deel van de studie met niet-ontbrekende respons bij elk bezoek; PP-IMM = per protocol immunogeniciteit; SARS-CoV-2 = ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

¹ De tabel omvat alleen deelnemers in de actieve-vaccinatiegroep.

² Een ANCOVA met leeftijdscohort als hoofdeffect en baseline MN test voor neutraliserende antilichamen als covariaat werd uitgevoerd om de GMR te schatten. Individuele responswaarden die als lager dan de LLOQ werden geregistreerd, werden gelijkgesteld aan de helft van de LLOQ.

³ Vertegenwoordigt (n1, n2) populaties, gedefinieerd als:

n1 = aantal deelnemers aan de hoofdstudie bij volwassenen (18 tot en met 25 jaar) met een niet-ontbrekende uitslag van neutraliserende antilichamen

n2 = aantal deelnemers aan pediatrische uitbreiding (12 tot en met 17 jaar) met een niet-ontbrekende uitslag van neutraliserende antilichamen

Studie 2 (2019nCoV-302)

Onderzoek 2 was een gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra met deelnemers van 18 tot 84 jaar oud in het Verenigd Koninkrijk. Na inschrijving werden deelnemers gestratificeerd volgens leeftijd (18 tot 64 jaar; 65 tot 84 jaar) en toegewezen aan de Nuvaxovid- of placebogroep. Het onderzoek sloot deelnemers uit die in belangrijke mate immuungecompromiteerd waren door immunodeficiëntieziekte; met een huidige diagnose of behandeling van kanker; met een auto-immuunziekte/-aandoening; die eerder chronische immunosuppressiva ontvingen of in de afgelopen 90 dagen immunoglobuline of van bloed afgeleide producten ontvingen; met een bloedingstoornis of continu gebruik van anticoagulantia; die een voorgeschiedenis hadden van allergische reacties en/of anafylaxie; die zwanger waren; of die een voorgeschiedenis hadden van laboratorium-bevestigde gediagnosticeerde COVID-19. Deelnemers met klinisch stabiele ziekte, gedefinieerd als ziekte waarbij geen aanzienlijke verandering in de behandeling of ziekenhuisopname voor een verslechtering van ziekte noodzakelijk was tijdens de 4 weken vóór de inschrijving, werden opgenomen. Deelnemers met bekende stabiele infectie met HIV, hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) werden niet uitgesloten van inschrijving.

Inschrijving werd voltooid in november 2020. Deelnemers werden gevolgd gedurende maximaal 12 maanden na de primaire vaccinatieserie, voor de beoordeling van veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19.

De analyseset voor primaire werkzaamheid (PP-EFF) omvatte 14.039 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n=7.020) ofwel placebo (n=7.019) ontvingen, twee doses (dosis 1 op dag 0; dosis 2 na mediane 21 dagen [IQR: 21-23], bereik: 16-45), en waarbij geen sprake was van afwijking van het

protocol die tot uitsluiting zou leiden, en waar geen bewijs was van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis (tabel 5).

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de PP-EFF-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 56,0 jaar (bereik: 18 tot 84 jaar); 72% (n=5.067) was 18 tot 64 jaar en 28% (n=1.953) was 65 tot 84 jaar; 49% was vrouw; 94% was wit; 3% was Aziatisch; 1% was multiraciaal, < 1% waren zwart of Afro-Amerikaan; en < 1% waren Spaans of Latijns-Amerikaans; 45% had ten minste één comorbiditeit.

Tabel 5: Vaccineffectiviteitsanalyse van PCR-bevestigde COVID-19 met aanvang ten minste 7 dagen na de tweede vaccinatie - (PP-EFF-populatie): Onderzoek 2 (2019nCoV-302)

Subgroep	Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam)			Placebo			% Vaccineffectiviteit (95% BI)
	Deelnemers N	Gevallen van COVID-19 n (%)	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ¹	Deelnemers N	Gevallen van COVID-19 n (%)	Incidentie-cijfer per jaar per 1.000 mensen ¹	
Primair werkzaamheidseindpunt							
Alle deelnemers	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7% (80,2, 94,6) ^{2,3}
Subgroepanalyses van het primair werkzaamheidseindpunt							
18 tot 64 jaar	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8% (79,7, 94,9) ²
65 tot 84 jaar	1.953	1 (0,10) ²	---	1.957	9 (0,9) ²	---	88,9% (20,2, 99,7) ⁴

¹ Gemiddelde ziekte-incidentie per jaar onder 1.000 mensen.

² Op basis van een log-lineair model van optreden volgens aangepaste Poisson-regressie met de logaritmische link functie, behandelingsgroep en strata (leeftijdsgroepen en samengevoegde regio) als vaste effecten en robuuste foutenvariantie [Zou 2004].

³ Met primair werkzaamheidseindpuntcriterium voor succes met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (LBBI) > 30%, werkzaamheid bevestigd bij de interim-analyse.

⁴ Gebaseerd op het Clopper-Pearson-model (vanwege weinig voorvallen), 95%-BI's berekend aan de hand van de exacte binomiale Clopper-Pearson-methode aangepast voor de totale waarnemingstijd.

Deze resultaten zijn een afspiegeling van inschrijving die plaatsvond gedurende de periode waarin de B.1.1.7 (alfa)-variant circuleerde in het Verenigd Koninkrijk. Identificatie van de Alfa-variant was gebaseerd op S-gen target failure d.m.v. PCR. Gegevens waren beschikbaar voor 95 van de 106 eindpuntgevallen (90%). Daarvan zijn 66 van de 95 (69%) geïdentificeerd als de alfa-variant, met de andere gevallen geclassificeerd als non-alfa.

Er werden geen gevallen van ernstige COVID-19 gemeld bij de 7.020 Nuvaxovid-deelnemers in vergelijking met 5 gevallen van ernstige COVID-19 bij de 7.019 placebo deelnemers in de PP-EFF-analyseset.

Substudie naar gelijktijdige toediening met geregistreeerde, seizoensgebonden griepvaccin

In totaal werden 431 deelnemers gelijktijdig gevaccineerd met geïnactiveerde vaccins voor seizoensgebonden griep; 217 deelnemers aan het deelonderzoek ontvingen Nuvaxovid en 214 kregen placebo. De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de per-protocol immunogenicity (PP-IMM)-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid (n=191) ontvingen, was de mediane leeftijd 40,0 jaar (bereik: 22 tot 70 jaar); 93% (n=178) was 18 tot 64 jaar en 7% (n=13) was 65 tot 84; 43% was vrouw; 75% was wit;

23% was multiraciaal of uit etnische minderheden; 27% had ten minste één comorbide aandoening. Gelijktijdige toediening leidde niet tot wijzigingen in de immunrespons op het griepvaccin zoals gemeten door hemagglutinatieremmingstest (HAI). Een reductie van 30% in antilichaamsresponsen voor Nuvaxovid werd vastgesteld zoals beoordeeld door een antispikes-IgG-test met percentages seroconversie die vergelijkbaar zijn met deelnemers die niet gelijktijdig een griepvaccin kregen (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Studie 3 (2019nCoV-501)

Studie 3 was een gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebocontroleerde fase 2a/b-studie in meerdere centra bij HIV-negatieve deelnemers van 18 tot 84 jaar en mensen met HIV (*people living with HIV*, PLWH) 18 tot 64 jaar in Zuid-Afrika. PLWH zijn medisch stabiel (vrij van opportunistische infecties), krijgen zeer actieve en stabiele antiretrovirale therapie en hebben een HIV-1 virale load van < 1000 kopieën/ml.

Inschrijving werd voltooid in november 2020.

De analyseset voor primaire werkzaamheid (PP-EFF) omvatte 2.770 deelnemers die ofwel Nuvaxovid (n=1.408) ofwel placebo (n=1.362) ontvingen, twee doses (dosis 1 op dag 0; dosis 2 op dag 21), en waarbij geen sprake was van afwijking van het protocol die tot uitsluiting zou leiden, en waar geen bewijs was van SARS-CoV-2-infectie tot en met 7 dagen na de tweede dosis.

De demografische en baselinekenmerken waren in balans tussen deelnemers die Nuvaxovid en deelnemers die placebo kregen. In de PP-EFF-analyseset voor deelnemers die Nuvaxovid ontvingen, was de mediane leeftijd 28 jaar; 40% was vrouw; 91% was zwart/Afro-Amerikaans; 5% was wit; 3% was multiraciaal, 1% was Aziatisch; en 2% was Spaans of Latijns-Amerikaans; 5,5% was HIV-positief.

In totaal werden onder alle volwassen deelnemers die seronegatief waren (voor SARS-CoV-2) bij de baseline, 147 symptomatische gevallen met milde, matige, of ernstige COVID-19 verzameld voor de volledige analyse (PP-EFF-analyseset) van het primaire werkzaamheidseindpunt, met 51 (3,62%) gevallen voor Nuvaxovid versus 96 (7,05%) gevallen voor placebo. De resulterende vaccinwerkzaamheid van Nuvaxovid was 48,6% (95%-BI: 28,4, 63,1).

Deze resultaten zijn een afspiegeling van inschrijving die plaatsvond gedurende de periode waarin de B.1.351 (bèta) variant circuleerde in Zuid-Afrika.

Boosterdosis

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder

Studie 2019nCoV-101, deel 2

De veiligheid en immunogeniciteit van een boosterdosis Nuvaxovid, als een enkelvoudige boosterdosis toegediend, werden beoordeeld in een lopende, gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebocontroleerde klinische fase 2-studie (studie 2019nCoV-101, deel 2), bij deelnemers van 18 tot 84 jaar die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 bij baseline. In totaal kregen 254 deelnemers (volledige analyseset) twee doses Nuvaxovid (0,5 ml, 5 microgram, 3 weken na elkaar) als primaire vaccinatieserie. Een subset van 104 deelnemers kreeg een boosterdosis Nuvaxovid, ongeveer 6 maanden na ontvangst van dosis 2 van de primaire serie. Een enkele boosterdosis Nuvaxovid induceerde naar schatting een 96-voudige toename in neutraliserende antilichamen, van een GMT van 63 vóór booster (dag 189) tot een GMT van 6.023 na booster (dag 217), en een 4,1-voudige toename van een piek-GMT (14 dagen na dosis 2) van 1.470.

Studie 2019nCoV-501

In studie 3, een gerandomiseerde, waarnemergeblindeerde, placebocontroleerde fase 2a/b-studie, werden de veiligheid en immunogeniciteit van een boosterdosis beoordeeld bij gezonde hiv-negatieve volwassen deelnemers van 18 tot 84 jaar en medisch stabiele PLWH van 18 tot 84 jaar die seronegatief waren voor SARS-CoV-2 bij baseline. In totaal kregen 1.173 deelnemers (PP-IMM-analyseset) een boosterdosis Nuvaxovid, ongeveer 6 maanden na afronding van de primaire

vaccinatieserie van Nuvaxovid (dag 201). Er werd naar schatting een 52-voudige toename in neutraliserende antilichamen, van een GMT van 69 vóór booster (dag 201) tot een GMT van 3.600 na booster (dag 236), en een 5,2-voudige toename van een piek-GMT (14 dagen na dosis 2) van 694 aangetoond.

Veiligheid en immunogeniciteit van COVID-19-vaccins die als boosterdoses zijn gegeven na afronding van een primaire vaccinatieserie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin, werden beoordeeld in een onafhankelijke studie in het VK.

De onafhankelijke, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde, door de onderzoeker geïnitieerde fase 2-studie (CoV-BOOST-studie, EudraCT 2021-002175-19) werd de immunogeniciteit van een booster beoordeeld bij volwassenen van 30 jaar en ouder zonder voorgeschiedenis van in het laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie. Nuvaxovid werd ten minste 70 dagen na afronding van een primaire vaccinatieserie met ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) of ten minste 84 dagen na afronding van een primaire vaccinatieserie met BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) toegediend. Neutraliserende antilichaamtiter, gemeten door een wildtype-assay, werden 28 dagen na de booster dosis beoordeeld. Binnen de groep die was toegewezen aan ontvangst van Nuvaxovid kregen 115 deelnemers een primaire serie met twee doses ChAdOx1 nCov-19 en 114 deelnemers een primaire serie met twee doses BNT162b2, voorafgaand aan ontvangst van een enkele booster dosis (0,5 ml) Nuvaxovid. Met Nuvaxovid (oorspronkelijk, Wuhan-stam) was een boosterrespons te zien, ongeacht het gebruikte vaccin voor de primaire vaccinatie.

Boosterdosis bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar

De effectiviteit van booster doses Nuvaxovid bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar is afgeleid van gegevens die zijn verzameld voor booster doses van het vaccin bij volwassenen in de studies 2019nCoV-101 en 2019nCoV-501, aangezien is aangetoond dat Nuvaxovid zowel bij adolescenten als bij volwassenen een vergelijkbare immuunrespons en effectiviteit opwekt na de primaire serie, en het vermogen om de door vaccinatie opgewekte immuunrespons te versterken is aangetoond bij volwassenen.

Ouderen

Nuvaxovid werd beoordeeld bij personen van 18 jaar en ouder. De werkzaamheid van Nuvaxovid was voor de primaire serie consistent tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere personen (18 tot 64 jaar).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nuvaxovid in een of meerdere subgroepen van de pediatrische populatie voor de preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Genotoxiciteitsonderzoeken in vitro werden uitgevoerd met het matrix-M-adjuvans. Aangetoond werd dat het adjuvans niet genotoxisch is. Carcinogeniteitsonderzoeken zijn niet uitgevoerd. Carcinogeniteit wordt niet verwacht.

Reproductietoxiciteit

Een ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoek is uitgevoerd bij vrouwtjesratten, met toediening van vier intramusculaire doses (twee voorafgaand aan paring; twee tijdens de dracht) van 5 microgram SARS-CoV-2-rS-eiwit (ongeveer 200 keer de dosis ten opzichte van de menselijke dosis van 5 microgram op een aan gewicht aangepaste basis) met 10 microgram matrix-M-adjuvans (ongeveer 40 keer de dosis ten opzichte van de menselijke dosis van 50 microgram op een aan gewicht aangepaste basis). Er werden geen vaccin gerelateerde nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid, zwangerschap en lactatie, of ontwikkeling van het embryo/de foetus en de nakomelingen tot en met dag 21 postnataal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

Adjuvans (matrix-M)

Cholesterol
Fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol)
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Kaliumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat
Natriumchloride
Water voor injecties

Voor adjuvans: zie ook rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

12 maanden bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

Ongeopend Nuvaxovid XBB.1.5-vaccin is stabiel tot 12 uur bij 25 °C. Bewaren bij 25 °C is niet de aanbevolen bewaar- of transportomstandigheid, maar kan een richtlijn bieden voor beslissingen voor gebruik in geval van tijdelijke temperatuurschommelingen tijdens de 12 maanden bewaring bij 2 °C tot 8 °C.

Aangeprikte flacon

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 8 °C of 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) vanaf het moment van aanprikken van de flacon tot de toediening.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het vaccin na eerste opening (eerste aanprikken) onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities na ingebruikname de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen ze niet langer zijn dan 12 uur bij 2 °C tot 8 °C of 6 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon voor meervoudig gebruik

Flacon met 5 doses

2,5 ml dispersie in een flacon (type I-glas) met een stop (bromobutylrubber) en een aluminium verzegeling met blauwe plastic flip-offdop.

Elke flacon bevat 5 doses van 0,5 ml

Verpakkingsgrootte: 2 flacons voor meervoudig gebruik of 10 flacons voor meervoudig gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hantering en toediening

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een medische zorgverlener met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin wordt gebruiksklaar geleverd.
- Ongeopend vaccin moet worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Haal de flacon met vaccin direct vóór gebruik uit de doos in de koelkast.
- Noteer de datum en tijd van verwijdering op het etiket van de flacon. Te gebruiken binnen 12 uur na het eerste aanprikken.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voor meervoudig gebruik rustig rond vóór en tussen elk optrekken van een dosis. Niet schudden.

- Elke flacon voor meervoudig gebruik bevat een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige dispersie die geen zichtbare deeltjes bevat.
- Controleer de inhoud van de flacon visueel op zichtbare deeltjes en/of verkleuring voorafgaand aan toediening. Het vaccin niet gebruiken als een van beide aanwezig zijn.

Het vaccin toedienen

- Een overvulling is inbegrepen per flacon om ervoor te zorgen dat maximaal 5 doses (flacon van 2,5 ml) van elk 0,5 ml geëxtraheerd kunnen worden.
- Elke 0,5 ml-dosis wordt opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit om te worden toegediend door middel van intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.
 - Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.
 - Bundel geen overtollig vaccin uit meerdere flacons.

Bewaring na aanprikken van de flacon

- Bewaar de geopende flacon tussen 2 °C en 8 °C gedurende maximaal 12 uur of op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende maximaal 6 uur na het eerste aanprikken, zie rubriek 6.3.

Verwijdering

- Indien niet gebruikt binnen 12 uur bij bewaring tussen 2 °C en 8 °C of binnen 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur na het eerste aanprikken van de flacon, moet dit vaccin worden weggegooid, zie rubriek 6.3.

Vernietiging

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tsjechië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

EU/1/21/1618/006 10 flacons voor meervoudig gebruik (5 doses per flacon)
EU/1/21/1618/008 2 flacons voor meervoudig gebruik (5 doses per flacon)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2021
Datum van laatste verlenging: 03 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, India

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjechië

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjechië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuvaxovid dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis bevat 5 microgram recombinant spike-eiwit van SARS-CoV-2 met matrix-M als adjuvans

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Adjuvans matrix-M: extract van de *Quillaja saponaria* Molina, fractie-A en fractie-C

Bestanddelen: dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, cholesterol, fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol), kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 flacons voor meervoudig gebruik
2 flacons voor meervoudig gebruik
Elke flacon bevat 10 doses van 0,5 ml
5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Voor meer informatie, scan of bezoek
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste aanprikken, bewaren bij 2 °C tot 8 °C, gebruiken binnen 12 uur of binnen 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjechië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1618/001

EU/1/21/1618/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nuvaxovid dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses van 0,5 ml
5 ml

6. OVERIGE

Datum:
Tijd:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuvaxovid dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis bevat 5 microgram recombinant spike-eiwit van SARS-CoV-2 met matrix-M als adjuvans

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Adjuvans matrix-M: extract van de *Quillaja saponaria* Molina, fractie-A en fractie-C

Bestanddelen: dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat, dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, cholesterol, fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol), kaliumdiwaterstoffosfaat, kaliumchloride en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 flacons voor meervoudig gebruik
2 flacons voor meervoudig gebruik
Elke flacon bevat 5 doses van 0,5 ml
2,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Voor meer informatie, scan of bezoek
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste aanprikken, bewaren bij 2 °C tot 8 °C, gebruiken binnen 12 uur of binnen 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjechië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nuvaxovid dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 doses van 0,5 ml
2,5 ml

6. OVERIGE

Datum:
Tijd:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dosis bevat 5 microgram recombinant spike-eiwit van SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) met matrix-M als adjuvans

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Adjuvans matrix-M: extract van de *Quillaja saponaria* Molina, fractie-A en fractie-C

Bestanddelen: dinatriumwaterstoffsosfaat-heptahydraat, natriumdiwaterstoffsosfaat-monohydraat, dinatriumwaterstoffsosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, cholesterol, fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol), kaliumdiwaterstoffsosfaat, kaliumchloride en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie
10 flacons voor meervoudig gebruik
2 flacons voor meervoudig gebruik
Elke flacon bevat 5 doses van 0,5 ml
2,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.



Voor meer informatie, scan of bezoek
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Na eerste aanprikken, bewaren bij 2 °C tot 8 °C, gebruiken binnen 12 uur of binnen 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjechië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1618/006
EU/1/21/1618/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nuvaxovid XBB.1.5 dispersie voor injectie
COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 doses van 0,5 ml
2,5 ml

6. OVERIGE

Datum:
Tijd:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nuvaxovid, dispersie voor injectie COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nuvaxovid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nuvaxovid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nuvaxovid is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19 te voorkomen, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2-virus).

Nuvaxovid wordt gegeven aan personen van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zorgt ervoor dat het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) antilichamen en gespecialiseerde witte bloedcellen gaat maken die werken tegen het virus, ter bescherming tegen COVID-19. Geen van de ingrediënten in dit vaccin kan COVID-19 veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u ooit een ernstige of levensbedreigende allergische reactie heeft gehad op een injectie met een ander vaccin of deze heeft gehad na een eerder gebruik van Nuvaxovid,
- u ooit bent flauwgevallen na een naaldinjectie,
- u hoge koorts (meer dan 38 °C) of een ernstige infectie heeft. Echter, u mag de vaccinatie krijgen als u een lichte koorts heeft of een bovenste luchtweginfectie zoals een verkoudheid,
- u bloedingsproblemen heeft, gemakkelijk blauwe plekken krijgt of als u een geneesmiddel gebruikt tegen bloedstolsels,
- uw immuunsysteem niet goed werkt (immunodeficiëntie) of als u geneesmiddelen neemt die het immuunsysteem verzwakken (zoals hoge doses corticosteroiden, immunosuppressiva, of anti-kankermiddelen).

Na vaccinatie met Nuvaxovid bestaat er een verhoogd risico op een ontsteking van de hartspier (myocarditis) en een ontsteking van de buitenste bekleding van het hart (pericarditis) (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie ontstaan en traden voornamelijk binnen 14 dagen op.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst. Als deze tekenen zich voordoen, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is (of u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u het Nuvaxovid-vaccin krijgt.

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat de vaccinatiekuur van 2 doseringen Nuvaxovid geen volledige bescherming biedt aan iedereen die deze ontvangt. Het is niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Kinderen

Nuvaxovid wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Momenteel is er geen informatie beschikbaar over het gebruik van Nuvaxovid bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nuvaxovid nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van Nuvaxovid vermeld in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) beïnvloeden tijdelijk uw vermogen om te rijden en machines te gebruiken (bijvoorbeeld: u voelt zich licht in het hoofd of u voelt zich erg moe).

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na vaccinatie. Wacht totdat de bijwerkingen van het vaccin verdwenen zijn voordat u een voertuig bestuurt of machine bedient.

Nuvaxovid bevat natrium en kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen 'kaliumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Personen van 12 jaar en ouder

Nuvaxovid wordt bij u toegediend als twee afzonderlijke injecties van 0,5 ml.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin injecteren in een spier, gewoonlijk in uw bovenarm.

Het wordt aanbevolen dat u de tweede dosis Nuvaxovid 3 weken na uw eerste dosis krijgt, voor de volledige kuur van dit vaccin.

Aan personen van 12 jaar en ouder kan ongeveer 3 maanden na de tweede dosis een booster dosis Nuvaxovid worden gegeven.

Tijdens en na elke injectie van het vaccin, zal uw arts, apotheker of verpleegkundige ongeveer 15 minuten toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Als u de afspraak voor uw tweede injectie van Nuvaxovid vergeet, vraag dan uw arts of verpleegkundige om raad. Als u een geplande injectie mist, bent u mogelijk niet volledig beschermd tegen COVID-19.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen verdwijnen binnen enkele dagen van verschijnen. Als de symptomen aanhouden, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Net als bij andere vaccins kunt u pijn ervaren of ongemak op de injectieplaats, of u ziet wat roodheid en zwelling op die plaats. Echter, deze reacties verdwijnen meestal binnen een paar dagen.

Zoek **dringende** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- gevoel van zwakte of licht in het hoofd
- veranderingen in uw hartslag
- kortademigheid
- piepende ademhaling
- zwelling van uw lippen, gezicht of keel
- netelroos of huiduitslag
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- zich ziek voelen (misselijkheid) of overgeven
- spierpijn
- gewrichtspijn
- gevoeligheid of pijn op de plaats van de injectie
- gevoel van ernstige vermoeidheid
- zich in het algemeen niet lekker voelen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- roodheid op de plaats waar de injectie wordt gegeven
- zwelling op de plaats waar de injectie wordt gegeven
- koorts (hoger dan 38 °C)
- pijn of ongemak in een arm, hand, been of voet (pijn in de ledematen)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vergrote lymfeklieren
- hoge bloeddruk
- jeukende huid, huiduitslag of netelroos

- roodheid van de huid
- jeukende huid op de plaats van de injectie
- koude rillingen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- warmte op de plaats van de injectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige allergische reactie
- ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van de buitenste bekleding van het hart (pericarditis), wat kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#), en het batch-/lotnummer vermelden, indien beschikbaar. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het opslaan van dit vaccin en het op correcte wijze afvoeren van ongebruikt product.

Informatie over opslag, vervaldatum, gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiter.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Eén dosis (0,5 ml) Nuvaxovid bevat 5 microgram spike-eiwit van SARS-CoV-2* en matrix-M als adjuvans.

*Geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie door middel van een baculovirus-expressiesysteem in een cellijn die afkomstig is van Sf9-cellen van de insectensoort *Spodoptera frugiperda*.

- Matrix-M is opgenomen in dit vaccin als adjuvans. Een adjuvans is een stof die in bepaalde vaccins wordt opgenomen voor het versnellen, verbeteren en/of verlengen van het beschermende effect van het vaccin. Het adjuvans matrix-M bevat extract van de *Quillaia Saponaria* Molina, fractie-A (42,5 microgram) en fractie-C (7,5 microgram) per dosis van 0,5 ml.
- De andere bestanddelen (hulpstoffen) opgenomen in Nuvaxovid zijn:
 - Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat
 - Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
 - Dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat
 - Natriumchloride
 - Polysorbaat 80
 - Cholesterol

- Fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol)
- Kaliumdiwaterstoffosfaat
- Kaliumchloride
- Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
- Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
- Water voor injecties

Hoe ziet Nuvaxovid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- De dispersie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot licht melkachtig (pH 7,2).

Flacon met 5 doses

- 2,5 ml dispersie voor injectie in een flacon met een rubber stop en een blauwe flip-offdop.
- Verpakkingsgrootte: 2 flacons voor meervoudig gebruik of 10 flacons voor meervoudig gebruik. Elke flacon bevat 5 doses van 0,5 ml.

Flacon met 10 doses

- 5 ml dispersie voor injectie in een flacon met een rubber stop en een blauwe flip-offdop.
- Verpakkingsgrootte: 2 flacons voor meervoudig gebruik of 10 flacons voor meervoudig gebruik. Elke flacon bevat 10 doses van 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tsjechië

Fabrikant

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tsjechië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd .

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen.



Of ga naar de website: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Nuvaxovid intramusculair toedienen, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm, als twee doses, 3 weken na elkaar.

Aan personen van 12 jaar en ouder kan ongeveer 3 maanden na de tweede dosis een booster dosis Nuvaxovid worden gegeven.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor hantering en toediening

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een medische zorgverlener met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin wordt gebruiksklaar geleverd.
- Ongeopend vaccin moet in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Haal de flacon met vaccin direct vóór gebruik uit de doos in de koelkast.
- Noteer de datum en tijd van aanprikken op het etiket van de flacon. Te gebruiken binnen 12 uur bij 2 °C tot 8 °C of binnen 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) na het eerste aanprikken.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voor meervoudig gebruik rustig rond vóór en tussen elk optrekken van een dosis. Niet schudden.
- Elke flacon voor meervoudig gebruik bevat een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige dispersie.
- Controleer de inhoud van de flacon visueel op zichtbare deeltjes en/of verkleuring voorafgaand aan toediening. Het vaccin niet gebruiken als een van beide aanwezig zijn.

Het vaccin toedienen:

- Een overvulling is inbegrepen per flacon om ervoor te zorgen dat maximaal 5 doses (flacon van 2,5 ml) of 10 doses (flacon van 5 ml) van elk 0,5 ml.
- Elke 0,5 ml-dosis wordt opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit om te worden toegediend door middel van intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.
 - Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.
 - Bundel geen overtollig vaccin uit meerdere flacons.

Bewaring na aanprikken van de flacon

- Bewaar de geopende flacon tussen 2 °C en 8 °C gedurende maximaal 12 uur of op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende maximaal 6 uur na het eerste aanprikken.

Verwijdering

- Indien niet gebruikt binnen 12 uur bij bewaring tussen 2 °C en 8 °C of binnen 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur na het eerste aanprikken van de flacon, moet deze worden weggegooid, zie rubriek 6.3.

Vernietiging

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nuvaxovid XBB.1.5, dispersie voor injectie COVID-19-vaccin (recombinant, met adjuvans)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nuvaxovid XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nuvaxovid XBB.1.5 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nuvaxovid XBB.1.5 is een vaccin dat wordt gebruikt om COVID-19 te voorkomen, veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2-virus).

Nuvaxovid XBB.1.5 wordt gegeven aan personen van 12 jaar en ouder.

Het vaccin zorgt ervoor dat het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) antilichamen en gespecialiseerde witte bloedcellen gaat maken die werken tegen het virus, ter bescherming tegen COVID-19. Geen van de ingrediënten in dit vaccin kan COVID-19 veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u ooit een ernstige of levensbedreigende allergische reactie heeft gehad op een injectie met een ander vaccin of deze heeft gehad na een eerder gebruik van Nuvaxovid of Nuvaxovid XBB.1.5,
- u ooit bent flauwgevallen na een naaldinjectie,
- u hoge koorts (meer dan 38 °C) of een ernstige infectie heeft. Echter, u mag de vaccinatie krijgen als u een lichte koorts heeft of een bovenste luchtweginfectie zoals een verkoudheid,
- u bloedingsproblemen heeft, gemakkelijk blauwe plekken krijgt of als u een geneesmiddel gebruikt tegen bloedstolsels,
- uw immuunsysteem niet goed werkt (immunodeficiëntie) of als u geneesmiddelen neemt die het immuunsysteem verzwakken (zoals hoge doses corticosteroiden, immunosuppressiva, of anti-kankermiddelen).

Na vaccinatie met Nuvaxovid bestaat er een verhoogd risico op een ontsteking van de hartspier (myocarditis) en een ontsteking van de buitenste bekleding van het hart (pericarditis) (zie rubriek 4). Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie ontstaan en traden voornamelijk binnen 14 dagen op.

Na vaccinatie moet u alert zijn op tekenen van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst. Als deze tekenen zich voordoen, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken.

Als een van bovenstaande op u van toepassing is (of u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u het Nuvaxovid XBB.1.5-vaccin krijgt.

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat een enkelvoudige dosis Nuvaxovid XBB.1.5 geen volledige bescherming biedt aan iedereen die deze ontvangt. Het is niet bekend hoelang u beschermd zult zijn.

Kinderen

Nuvaxovid XBB.1.5 wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Momenteel is er geen informatie beschikbaar over het gebruik van Nuvaxovid XBB.1.5 bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nuvaxovid XBB.1.5 nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van Nuvaxovid XBB.1.5 vermeld in rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen) beïnvloeden tijdelijk uw vermogen om te rijden en machines te gebruiken (bijvoorbeeld: u voelt zich licht in het hoofd of u voelt zich erg moe).

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u zich onwel voelt na vaccinatie. Wacht totdat de bijwerkingen van het vaccin verdwenen zijn voordat u een voertuig bestuurt of machine bedient.

Nuvaxovid XBB.1.5 bevat natrium en kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen 'kaliumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Personen van 12 jaar en ouder

Nuvaxovid XBB.1.5 wordt bij u toegediend als een injectie met een enkelvoudige dosis van 0,5 ml.

Als u eerder gevaccineerd bent met een COVID-19-vaccin, moet Nuvaxovid XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meeste recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal het vaccin injecteren in een spier, gewoonlijk in uw bovenarm.

Tijdens en na elke injectie van het vaccin, zal uw arts, apotheker of verpleegkundige ongeveer 15 minuten toezicht op u houden om te controleren op tekenen van allergische reacties.

Aanvullende doses (0,5 ml) Nuvaxovid XBB.1.5 kunnen worden toegediend naar het oordeel van uw arts, rekening houdend met uw klinische omstandigheden in overeenstemming met de nationale aanbevelingen.

Personen met een verzwakt afweersysteem

Als het afweersysteem van uw lichaam niet goed werkt, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen verdwijnen binnen enkele dagen van verschijnen. Als de symptomen aanhouden, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Net als bij andere vaccins kunt u pijn ervaren of ongemak op de injectieplaats, of u ziet wat roodheid en zwelling op die plaats. Echter, deze reacties verdwijnen meestal binnen een paar dagen.

Zoek **dringende** medische hulp als u een van de volgende tekenen en symptomen krijgt van een allergische reactie:

- gevoel van zwakte of licht in het hoofd
- veranderingen in uw hartslag
- kortademigheid
- piepende ademhaling
- zwelling van uw lippen, gezicht of keel
- netelroos of huiduitslag
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Deze kunnen bestaan uit:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- zich ziek voelen (misselijkheid) of overgeven
- spierpijn
- gewrichtspijn
- gevoeligheid of pijn op de plaats van de injectie
- gevoel van ernstige vermoeidheid
- zich in het algemeen niet lekker voelen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- roodheid op de plaats waar de injectie wordt gegeven
- zwelling op de plaats waar de injectie wordt gegeven
- koorts (hoger dan 38 °C)
- pijn of ongemak in een arm, hand, been of voet (pijn in de ledematen)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vergrote lymfeklieren
- hoge bloeddruk

- jeukende huid, huiduitslag of netelroos
- roodheid van de huid
- jeukende huid op de plaats van de injectie
- koude rillingen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- warmte op de plaats van de injectie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige allergische reactie
- ongewoon gevoel in de huid, zoals een tintelend of kriebelend gevoel (paresthesie)
- minder gevoel in of gevoeligheid van met name de huid bij aanraken (hypo-esthesie)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis) of ontsteking van de buitenste bekleding van het hart (pericarditis), wat kan leiden tot kortademigheid, hartkloppingen of pijn op de borst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#), en het batch-/lotnummer vermelden, indien beschikbaar. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het opslaan van dit vaccin en het op correcte wijze afvoeren van ongebruikt product.

Informatie over opslag, vervaldatum, gebruik en hantering zijn beschreven in de paragraaf bedoeld voor zorgverleners aan het einde van de bijsluiters.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Eén dosis (0,5 ml) Nuvaxovid XBB.1.5 bevat 5 microgram spike-eiwit van SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) * en matrix-M als adjuvans.

*Geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie door middel van een baculovirus-expressiesysteem in een cellijn die afkomstig is van Sf9-cellen van de insectensoort *Spodoptera frugiperda*.

- Matrix-M is opgenomen in dit vaccin als adjuvans. Een adjuvans is een stof die in bepaalde vaccins wordt opgenomen voor het versnellen, verbeteren en/of verlengen van het beschermende effect van het vaccin. Het adjuvans matrix-M bevat extract van de *Quillaia Saponaria* Molina, fractie-A (42,5 microgram) en fractie-C (7,5 microgram) per dosis van 0,5 ml.
- De andere bestanddelen (hulpstoffen) opgenomen in Nuvaxovid XBB.1.5 zijn:
 - Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat
 - Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
 - Dinatriumwaterstoffosfaat-dihydraat
 - Natriumchloride
 - Polysorbaat 80

- Cholesterol
- Fosfatidylcholine (waaronder all-rac- α -tocoferol)
- Kaliumdiwaterstoffosfaat
- Kaliumchloride
- Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
- Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
- Water voor injecties

Hoe ziet Nuvaxovid XBB.1.5 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- De dispersie is kleurloos tot lichtgeel, helder tot licht melkachtig (pH 7,2).

Flacon met 5 doses

- 2,5 ml dispersie voor injectie in een flacon met een rubber stop en een blauwe flip-offdop.
- Verpakkingsgrootte: 2 flacons voor meervoudig gebruik of 10 flacons voor meervoudig gebruik. Elke flacon bevat 5 doses van 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tsjechië

Fabrikant

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tsjechië

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd .

Scan de code met een mobiel toestel om de bijsluiter in verschillende talen te verkrijgen.



Of ga naar de website: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Nuvaxovid XBB.1.5 intramusculair toedienen, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm, als enkelvoudige dosis.

Aan personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin, kan ten minste 3 maanden na de laatste COVID-19-dosis Nuvaxovid XBB.1.5 worden toegediend.

Personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses krijgen toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor hantering en toediening

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit vaccin moet worden gehanteerd door een medische zorgverlener met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van elke dosis te garanderen.

Vorbereiding voor gebruik

- Het vaccin wordt gebruiksklaar geleverd.
- Ongeopend vaccin moet in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Haal de flacon met vaccin direct vóór gebruik uit de doos in de koelkast.
- Noteer de datum en tijd van aanprikken op het etiket van de flacon. Te gebruiken binnen 12 uur bij 2 °C tot 8 °C of binnen 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) na het eerste aanprikken.

Inspecteer de flacon

- Draai de flacon voor meervoudig gebruik rustig rond vóór en tussen elk optrekken van een dosis. Niet schudden.
- Elke flacon voor meervoudig gebruik bevat een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opaalachtige dispersie.
- Controleer de inhoud van de flacon visueel op zichtbare deeltjes en/of verkleuring voorafgaand aan toediening. Het vaccin niet gebruiken als een van beide aanwezig zijn.

Het vaccin toedienen:

- Een overvulling is inbegrepen per flacon om ervoor te zorgen dat maximaal 5 doses (flacon van 2,5 ml) van elk 0,5 ml.
- Elke 0,5 ml-dosis wordt opgetrokken in een steriele naald en steriele spuit om te worden toegediend door middel van intramusculaire injectie, bij voorkeur in de deltaspier van de bovenarm.
 - Het vaccin mag niet met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit worden gemengd.
 - Bundel geen overtollig vaccin uit meerdere flacons.

Bewaring na aanprikken van de flacon

- Bewaar de geopende flacon tussen 2 °C en 8 °C gedurende maximaal 12 uur of op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) gedurende maximaal 6 uur na het eerste aanprikken.

Verwijdering

- Indien niet gebruikt binnen 12 uur bij bewaring tussen 2 °C en 8 °C of binnen 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur na het eerste aanprikken van de flacon, moet deze worden weggegooid, zie rubriek 6.3.

Vernietiging

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.