

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nuvaxovid injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert multidosehetteglass inneholder 5 doser eller 10 doser på 0,5 ml (se pkt. 6.5).

Én dose (0,5 ml) inneholder 5 mikrogram av SARS-CoV-2 spike-protein* og med Matrix-M som adjuvans.

Én dose Matrix-M adjuvans inneholder: Fraksjon-A (42,5 mikrogram) og fraksjon-C (7,5 mikrogram) av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt

*produsert av rekombinant DNA-teknologi ved bruk av et baculovirus-ekspressjonssystem i en insektcellelinje som er avledet fra Sf9-celler av *Spodoptera frugiperda*-arten.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon (injeksjon).

Dispersjonen er fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende (pH 7,2)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nuvaxovid er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-virus hos personer i alderen 12 år og eldre.

Bruk av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær vaksineserie

Personer over 12 år og eldre

Nuvaxovid administreres intramuskulært som en serie med 2 doser på 0,5 ml hver. Det anbefales å administrere den andre dosen 3 uker etter den første dosen (se pkt. 5.1).

Utbyttbarhet

Det er ingen data tilgjengelig om utbyttbarheten av Nuvaxovid med andre covid-19-vaksiner for å fullføre den primære vaksineserien. Personer som har fått en første dose med Nuvaxovid bør få den andre dosen med Nuvaxovid for å fullføre vaksineserien.

Oppfriskningsdose

Oppfriskningsdose hos personer i alderen 12 år og eldre

En oppfriskningsdose av Nuvaxovid (0,5 ml) kan administreres intramuskulært omtrent 3 måneder etter den primære serien av Nuvaxovid hos personer i alderen 12 år og eldre (homolog oppfriskningsdose).

Nuvaxovid kan også gis som en oppfriskningsdose hos personer i alderen 18 år og eldre etter en primær serie som består av en mRNA-vaksine eller adenoviral vektorvaksine (heterolog oppfriskningsdose). Doseringsintervallet for den heterologe oppfriskningsdosen er det samme som den som er godkjent for en oppfriskningsdose av vaksinene brukt for primær vaksine (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Nuvaxovid hos barn yngre enn 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Nuvaxovid er kun for intramuskulær injeksjon. Foretrukket injeksjonssted er i deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Hendelser med anafylaksi har blitt rapportert med Nuvaxovid. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det oppstår en anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Det anbefales nøye observasjon i minst 15 minutter etter vaksineringen. En ny dose av vaksinen skal ikke gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose av Nuvaxovid.

Myokarditt og perikarditt

Det er økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Nuvaxovid. Disse tilstandene kan utvikle seg i løpet av få dager etter vaksinasjon og har primært oppstått innen 14 dager (se avsnitt 4.8).

Tilgjengelige data tyder på at forløpet av myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon ikke er forskjellig fra myokarditt eller perikarditt generelt.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt.

Vaksinerte (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør instrueres om å søke øyeblikkelig legehjelp hvis de utvikler symptomer som indikerer myokarditt eller perikarditt som (akutt og vedvarende) brystmerter, kortpustethet eller hjertebank etter vaksinasjon.

Helsepersonell bør konsultere veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilasjon eller stressrelaterte reaksjoner kan forekomme i forbindelse med vaksinasjon som en psykogen respons på nåleinjeksjonen. Det er viktig at forholdsregler er på plass for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksinering skal utsettes hos pasienter som lider av en akutt, alvorlig febril sykdom eller infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksinasjonen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, bør vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødning eller blåmerker kan forekomme etter intramuskulær administrering hos disse individene.

Immunkompromitterte personer

Effekt, sikkerhet og immunogenisitet av vaksinen er vurdert hos et begrenset antall immunkompromitterte personer. Effekten av Nuvaxovid kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Beskyttelsens varighet

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent da dette fortsatt blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinenes effekt

Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter den andre dosen. Som med alle vaksiner, er det ikke sikkert at vaksinasjon med Nuvaxovid beskytter alle som vaksineres.

Hjelpstoffer

Natrium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si så godt som «natriumfritt».

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, det vil si så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av Nuvaxovid med inaktiverte influensavaksiner har blitt evaluert hos et begrenset antall deltakere i en eksplorativ understudie av klinisk utprøving, se pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

Den bindende antistoffresponsen mot SARS-CoV-2 var lavere når Nuvaxovid ble gitt samtidig med inaktivert influensavaksine. Den kliniske signifikansen av dette funnet er ukjent.

Samtidig administrering av Nuvaxovid med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset erfaring med bruk av Nuvaxovid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med henblikk på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3.).

Administrasjon av Nuvaxovid under graviditet bør kun vurderes når de potensielle fordelene er større enn de potensielle risikoene for moren og fosteret.

Amming

Det er ukjent om Nuvaxovid skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Nuvaxovid er minimal hos ammende mødre.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet, se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nuvaxovid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen etter primær serie

Deltakere 18 år og eldre

Sikkerheten til Nuvaxovid ble evaluert fra en midlertidig analyse av samlede data fra 5 pågående kliniske utprøvinger utført i Australia, Sør-Afrika, Storbritannia, USA og Mexico. Ved analysetidspunktet fikk totalt 49 950 deltakere i alderen 18 år og eldre minst én dose av den to-dose primære serien av Nuvaxovid (n = 30 058) eller placebo (n = 19 892). På vaksinasjonstidspunktet var median alder 48 år (variasjon 18 til 95 år). Median varighet av oppfølging var 70 dager etter dose 2, med 32 993 (66 %) deltakere som fullførte mer enn 2 måneders oppfølging etter dose 2.

Av de samlede reaktogenisitetsdata, som inkluderer deltakere i alderen 18 år og eldre som ble registrert i de to fase 3-studiene som fikk én dose Nuvaxovid (n=20.055) eller placebo (n=10,561), var de hyppigste bivirkningene Ømhet på injeksjonsstedet (75 %), smerter på injeksjonsstedet (62 %), tretthet (53 %), myalgi (51 %), hodepine (50 %), ubehag (41 %), artralgi (24 %) og kvalme eller oppkast (15 %). Bivirkninger var vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad med en median varighet på mindre enn eller lik 2 dager for lokale hendelser og mindre enn eller lik 1 dag for systemiske hendelser etter vaksinasjon.

Samlet sett var det en høyere forekomst av bivirkninger i yngre aldersgrupper: forekomsten av ømhet på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, utmattelse, myalgi, hodepine, ubehag, artralgi og kvalme eller oppkast var høyere hos voksne i alderen 18 til mindre enn 65 år enn hos de over 65 år.

Lokale og systemiske bivirkninger ble hyppigere rapportert etter dose 2 enn etter dose 1.

Lisensierte inaktiverte sesonginfluensavaksiner ble gitt samtidig til deltakere samme dag som dose 1 av Nuvaxovid (n=217) eller placebo (n=214) i motsatt deltoidmuskel i armen i 431 deltakere innmeldt i en eksplorativ fase 3 (2019nCoV-302) understudie. Hyppigheten av lokale og systemiske bivirkninger i influensa-understudiepopulasjonen var høyere enn i hovedstudiepopulasjonen etter dose 1 hos både Nuvaxovid- og placebomottakere.

Ungdom i alderen 12 til og med 17 år

Sikkerheten til Nuvaxovid hos ungdom ble vurdert i en foreløpig analyse av den pediatrike utvidede delen av en pågående fase 3 multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie (studie 2019nCoV-301). Sikkerhetsdata ble innsamlet hos 2232 deltakere i USA, i alderen 12 til og med 17 år, med og uten bevis på tidligere SARS CoV-2-infeksjon, som fikk minst én dose Nuvaxovid (n=1,487) eller placebo (n=745). Demografiske karakteristikk var tilsvarende for deltakere som fikk Nuvaxovid og de som fikk placebo.

De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (71 %), smerter på injeksjonsstedet (67 %), hodepine (63 %), myalgi (57 %), utmattelse (54 %), ubehag (43 %), kvalme eller oppkast (23 %), artralgi (19 %) og pyreksi (17 %). Feber var hyppigere observert hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år sammenlignet med voksne. Hyppigheten av feber hos ungdom var svært vanlig etter den andre dosen. Bivirkninger var vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad med en gjennomsnittlig varighet på mindre eller lik 2 dager for lokale hendelser og mindre enn eller lik 1 dag for systemiske hendelser etter vaksinerings.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen etter oppfriskningsdose

Deltakere 18 år og eldre

I en uavhengig studie (CoV-BOOST-studie, EudraCT 2021-002175-19) som vurderte bruken av en Nuvaxovid oppfriskningsdose hos personer som hadde fullført primær vaksine med en godkjent mRNA covid-19 vaksine eller adenoviral vektor covid-19 vaksine, ble ingen nye sikkerhetsbekymringer identifisert.

Sikkerheten og immunogenisiteten til en oppfriskningsdose av Nuvaxovid ble evaluert i en pågående fase 3, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie (Studie 2019nCoV-301). Totalt fikk 12 777 deltakere en oppfriskningsdose av vaksinen minst 6 måneder etter den to-dose primære serien (median på 11 måneder mellom fullføring av primær serie og oppfriskningsdose). Av 12 777 deltakerne som fikk en oppfriskningsdose, var det 39 deltakere som ikke fikk Nuvaxovid for alle tre dosene. Sikkerhetsanalysene inkluderte evaluering av lokale og systemiske bivirkninger innen syv dager etter en oppfriskningsdose for deltakere som fullførte den elektroniske dagboken (n = 10 137).

De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (73 %), smerter på injeksjonsstedet (61 %), fatigue (52 %), muskelsmerter (51 %), hodepine (45 %), malaise (40 %) og leddsmerter (26 %).

Ungdom fra 12 til 17 år

Sikkerheten til en oppfriskningsdose av Nuvaxovid ble undersøkt i en interimanalyse i en pågående fase 3-studie (Studie 2019nCoV-301). Totalt 1 499 deltakere fikk en oppfriskningsdose omtrent 9 måneder etter at de fikk andre dose av den primære serien. En undergruppe på 220 deltakere som fikk oppfriskningsdosen, ble evaluert med tanke på bivirkninger innen 7 dager etter

oppfriskningsdosen (Ad hoc-analysesett for sikkerheten til oppfriskningsdose), hvorav 190 fullførte den elektroniske dagboken.

Bivirkninger oppstod med større hyppighet og i høyere grad hos ungdom sammenliknet med hos voksne. De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (72 %), hodepine (68 %), fatigue (66 %), smerter på injeksjonsstedet (64 %), muskelsmerter (62 %), malaise (47 %) og kvalme/oppkast (26 %) med en median varighet på 1 til 2 dager etter vaksinerings. Det ble ikke sett noen nye sikkerhetshensyn hos deltakerne i perioden mellom administrering av oppfriskningsdosen og 28 dager etter administrering.

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger under kliniske utprøvinger er opplistet i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$);

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$);

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$);

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$);

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppering blir bivirkninger fremlagt etter nedadgående alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier av Nuvaxovid og erfaring etter autorisasjon hos personer i alderen 12 år og eldre

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige (\geq $1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig e data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine				Parestesi Hypoestesi
Hjertesykdommer					Myokarditt Perikarditt
Vaskulære sykdommer			Hypertensjon ^d		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme eller oppkast ^a				
Hud- og underhudsykdommer			Utslett Erytem Kløe Urtikaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi ^a Artralgi ^a				

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ømhet på injeksjonsstedet ^a Smerter på injeksjonsstedet ^a Utmattelse ^a Ubehag ^{a,b}	Rødhet på injeksjonsstedet ^{a,c} Hevelse på injeksjonsstedet ^a Pyreksi ^c Smerter i ekstremiteter	Kløe på injeksjonsstedet Frysninger	Varme på injeksjonsstedet	
---	--	--	--	---------------------------	--

a Høyere frekvenser av disse hendelsene ble observert etter den andre dosen.

b Dette begrepet omfattet også hendelser rapportert som influensalignende sykdom.

c Dette begrepet inkluderer både rødhet på injeksjonsstedet og erytem på injeksjonsstedet (vanlig).

d Hypertensjon ble ikke rapportert hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år i den kliniske studien.

e Pyreksi ble observert hyppigere hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år sammenlignet med voksne, med en hyppighet på svært vanlig etter andre dose hos ungdom.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gjennom hele de kliniske utprøvingene ble det observert en økt insidens av hypertensjon etter vaksinerings med (n = 46, 1,0 %) sammenlignet med placebo (n = 22, 0,6 %) hos eldre voksne i løpet av de 3 dagene etter vaksinasjon.

Melding om mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#) og inkluderer batch/lotnummer om tilgjengelig..

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert. Ved overdosering anbefales overvåkning av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksine, proteinunderenhet, ATC-kode: J07BN04

Virkningsmekanisme

Nuvaxovid består av rensert SARS-CoV-2 rekombinant spike (S)-protein, stabilisert i prefusjonskonformasjonen. Tilsetningen av den saponinbaserte Matrix-M-adjuvansen fremmer aktivering av cellene i det iboende immunsystemet, noe som forbedrer den S-proteinspesifikke immunresponsen. De to vaksinekomponentene fremkaller immunresponser mellom B- og T-celler mot S-proteinet, inkludert nøytraliserende antistoffer, som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Klinisk effekt og sikkerhet

Primær serie

Klinisk effekt, sikkerhet og immunogenisitet av Nuvaxovid evalueres i to sentrale, placebokontrollerte fase 3-studier: Studie 1 (2019nCoV-301) utført i Nord-Amerika og studie 2 (2019nCoV-302) utført i Storbritannia, og en fase 2a/b studie, studie 3, utført i Sør-Afrika..

Studie 1 (2019nCoV-301)

Studie 1 er en pågående fase 3, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie med en voksen hovedstudie utført hos deltakere i alderen 18 år og eldre i USA og Mexico og en pediatrisk utvidelse som fant sted hos deltakere i alderen 12 til og med 17 år i USA.

Deltakere i alderen 18 år og eldre

Ved inkludering i den voksne hovedstudien ble deltakerne stratifisert etter alder (18 til 64 år og ≥ 65 år) og tilordnet i et forhold på 2:1 for å motta Nuvaxovid eller placebo. Studien ekskluderte deltakere som var betydelig immunkompromittert på grunn av immunsviktsykdom; hadde aktiv kreft behandlet med kjemoterapi; mottok kronisk immunsuppressiv behandling eller mottok immunglobulin eller blod/plasmaprodukter innen 90 dager; var gravid eller ammende; eller hadde tidligere laboratoriebekreftet diagnostisert covid-19. Deltakere med klinisk stabil underliggende komorbiditet ble inkludert, deltakere med velkontrollert hiv-infeksjon ble også inkludert.

Innmelding av voksne ble fullført i februar 2021. Deltakerne vil bli fulgt opp i opptil 24 måneder etter den andre dosen for vurdering av sikkerhet og effekt mot covid-19. Etter innsamling av tilstrekkelige sikkerhetsdata til å støtte søknad om autorisasjon ved nødbruk, ble førstegangsbrukere av placebo invitert til å motta to injeksjoner med Nuvaxovid med 21 dagers mellomrom, og første mottakere av Nuvaxovid til å motta to injeksjoner med placebo med 21 dagers mellomrom («blindet crossover»). Alle deltakerne fikk muligheten til å fortsette å bli fulgt opp i studien.

Den primære effektivitetsanalysepopulasjonen (kalt Per-Protocol Efficacy [PP-EFF]-analysesettet) inkluderte 25 452 deltakere som enten mottok Nuvaxovid ($n = 17\ 312$) eller placebo ($n = 8\ 140$), mottok to doser (Dose 1 på dag 0; dose 2 på dag 21, median 21 dager [IQR 21–23], variasjon 14–60), opplevde ikke noen protokollavvik, og viste ikke tegn på SARS-CoV-2-infeksjon i løpet av 7 dager etter den andre dosen.

Demografiske egenskaper og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og de som fikk placebo. I PP-EFF-analysesettet for deltakere som mottok Nuvaxovid, var medianalderen 47 år (variasjon: 18 til 95 år); 88 % ($n = 15\,264$) var 18 til 64 år gammel og 12 % ($n = 2\,048$) var 65 år og eldre; 48 % var kvinner; 94 % var fra USA og 6 % var fra Mexico; 76 % var hvite, 11 % mørkhudede av afrikansk avstamning, 6 % med avstamning fra amerikansk urbefolkning eller urbefolkning fra Alaska, 4 % var av asiatisk avstamning, 22 % var av spansk eller latinsk avstamning. Minst én pre-eksisterende komorbiditet eller livsstilskarakteristikk forbundet med økt risiko for alvorlig covid-19 var til stede hos 16 693 (95 %) deltakere. Komorbiditeter inkludert: fedme (kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m²); kronisk lungesykdom; diabetes mellitus type 2, kardiovaskulær sykdom; kronisk nyresykdom; eller humant immunsviktvirus (hiv). Andre høyrisikokarakteristikker inkluderte alder ≥ 65 år (med eller uten komorbiditeter) eller alder < 65 år med komorbiditeter og/eller livs- eller arbeidsforhold som involverer kjent hyppig eksponering for SARS-CoV-2 eller tett befolkede områder.

Covid-19-tilfeller ble bekreftet ved PCR (polymerasekjedereaksjon) gjennom et sentralt laboratorium. Vaksineeffekten er presentert i tabell 2.

Tabell 2: Vaksineeffekt mot PCR-bekreftet covid-19 med utbrudd fra 7 dager etter andre vaksinasjon¹ – PP-EFF-analysesett; studie 2019nCoV-301

Undergruppe	Nuvaxovid			Placebo			% effekt av vaksiner (95 % KI)
	Deltakere N	covid-19-tilfeller n (%) ²	Forekomst per år per 1000 personer ²	Deltakere N	covid-19-tilfeller n (%) ³	Forekomst per år per 1000 personer ²	
Primære effektendepunkter:							

Alle deltakere	17 312	14 (0,1)	3,26	8 140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9, 94,6) ^{3,4}
----------------	--------	----------	------	-------	----------	-------	--

¹ VE evaluert hos deltakere uten store protokollavvik, som er seronegative (for SARS-CoV-2) ved baseline og ikke har en laboratoriebekreftet nåværende SARS-CoV-2-infeksjon med symptomdebut opp til 6 dager etter den andre dosen, og som har fått fullstendig foreskrevet regime med studievaksine.

² Gjennomsnittlig sykdomsinsidensrate per år hos 1000 personer.

³ Basert på log-lineær modell av PCR-bekreftet forekomst av covid-19-infeksjon ved bruk av Poisson-regresjon med behandlingsgruppe og aldersstrata som faste effekter og robust feilvariasjon, hvor $VE = 100 \times (1 - \text{relativ risiko})$ (Zou 2004).

⁴ Oppfylte kriteriene for primært effektendepunkt for suksess med et nedre bundet konfidensintervall (LBCI) > 30 %, ved den planlagte primære bekreftende analysen

Vaksineeffekt av Nuvaxovid for å hindre debut av covid-19 fra sju dager etter dose 2 var 90,4 % (95 % KI 82,9; 94,6). Ingen tilfeller av alvorlig covid-19 ble rapportert hos de 17 312 Nuvaxovid-deltakerne sammenlignet med 4 tilfeller av alvorlig covid-19 rapportert hos de 8140 placebomottakerne i PP-EFF-analysesettet.

Undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet viste lignende effektpunktestimater for mannlige og kvinnelige deltakere og etnisitet og på tvers av deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19. Det var ingen betydningsfulle forskjeller i generell vaksineeffektivitet hos deltakere som hadde økt risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. BMI \geq 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus type 2, kardiovaskulær sykdom og kronisk nyresykdom).

Effektresultater gjenspeiler inkludering som inntraff i løpet av tidsperioden da stammer klassifisert som varianter av bekymring eller varianter av interesse hovedsakelig sirkulerte i de to landene (USA og Mexico) der studien ble utført. Sekvenseringsdata var tilgjengelig for 61 av de 77 endepunktstilfellene (79 %). Av disse ble 48 av 61 (79 %) identifisert som varianter av bekymring eller varianter av interesse. De vanligste variantene av bekymring som ble identifisert, var Alpha med 31/61 tilfeller (51 %), Beta (2/61, 4 %) og Gamma (2/61, 4 %), mens de vanligste variantene av interesse var Iota med 8/61 tilfeller (13 %) og Epsilon (3/61, 5 %).

Effekt hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år

Vurderingen av effekt og immunogenesitet av Nuvaxovid hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år fant sted i USA i den pågående pediatrike utvidede delen av fase 3 multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert 2019nCoV-301-studien. Totalt 1799 deltakere delte i et 2:1 forhold til å få to doser Nuvaxovid (n=1205) eller placebo (n=594) ved transmuskulær injeksjon 21 dager etter hverandre, representerte per protokolleffektivitetspopulasjonen. Deltakere med bekreftet SARS CoV-2-infeksjon eller tidligere SARS CoV-2-infeksjon på tidspunktet for randomisering ble ikke inkludert i den primære effektivitetsanalysen.

Inklusjonen av ungdom ble fullført i juni 2021. Deltakere ble fulgt i opptil 24 måneder etter den andre dosen for vurdering av sikkerhet, effekt og immunogenesitet mot covid-19. Etter en 60 dagers sikkerhetsoppfølgingsperiode, ble ungdom som opprinnelig var mottakere av placebo invitert til å få to injeksjoner av Nuvaxovid 21 dager etter hverandre. I tillegg ble ungdom som opprinnelig var mottakere av Nuvaxovid invitert til å få to injeksjoner av placebo 21 dager etter hverandre («blindet crossover»). Alle deltakere ble tilbudt muligheten til å fortsette å bli fulgt opp i studien.

Covid-19 ble definert som første episode av PCR-bekreftet mild, moderat eller alvorlig covid-19 med minst ett eller flere av de forhåndsdefinerte symptomene innen hver kategori av alvorlighetsgrad. Mild covid-19 ble definert som feber, nytt utbrudd av hoste eller minst 2 eller flere ekstra covid-19-symptomer.

Det var 20 tilfeller av PCR-bekreftet symptomatisk mild covid-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5 %]; placebo, n=14 [2,4 %]) som resulterte i et punkttestimat av effekt på 79,5 % (95 % CI: 46,8 %, 92,1 %).

På tidspunktet for denne analysen var den aktuelle Delta (B.1.617.2- og AY-stammer)-varianten (VOC) den dominerende varianten som sirkulerte i USA og ble tilskrevet alle tilfeller som sekvensdata er tilgjengelig for (11/20, 55 %).

Immunogenisitet hos ungdom i alder 12 til og med 17 år

En analyse av SARS-CoV-2 nøytraliserende antistoffrespons 14 dager etter dose 2 (dag 35) ble utført hos deltakende ungdom seronegative til anti-SARS-CoV-2 nukleoprotein (NP) og PCR-negative ved baseline. Nøytraliserende antistoffrespons ble sammenlignet med de som ble observert i seronegative/PCR-negative voksne deltakere i alderen 18 til og med 25 år fra den voksne hovedstudien (per protokoll immunogenisitet (PP-IMM) analysesett) som vist i tabell 3. Ikke-inferioritet krevde at følgende tre kriterier ble oppfylt: nedre grense 95 % CI for det geometriske gjennomsnittsforholdet (GMT-er) ($\text{GMT}_{12 \text{ til og med } 17 \text{ år}} / \text{GMT}_{18 \text{ til og med } 25 \text{ år}} > 0,67$, punkttestimat av forholdet til $\text{GMT-er} \geq 0,82$, og nedre grense av tosidet 95 % CI for forskjellen i serokonverteringsrater (SCR-er) ($\text{SCR}_{12 \text{ til og med } 17 \text{ år}} \text{ minus } \text{SCR}_{18 \text{ til og med } 25 \text{ år}} > -10 \%$). Disse ikke-inferioritetskriteriene ble oppfylt.

Tabell 3: Justert forhold av geometrisk gjennomsnitt av mikronøytraliseringsanalyse som nøytraliserer antistofftitere for SARS-CoV-2 S villtype virus på dag 35 generelt og vist etter aldersgruppe (PP-IMM-analysesett)¹

Analyse	Tidspunkt	Pediatrik utvidelse (12 til og med 17 år) N=390	Voksen hovedstudie (18 til og med 25 år) N=416	12 til og med 17 år versus 18 til og med 25 år
		GMT 95 % CI ²	GMT 95 % CI ²	GMR 95 % CI ²
Mikronøytralisering (1/fortynning)	Dag 35 (14 dager etter dose 2)	3859,6 (3422,8, 4352,1)	2633,6 (2388,6, 2903,6)	1,46 (1,25, 1,71) ³

Forkortelser: ANCOVA = analyse av kovarians; CI = konfidensintervall; GMR = forhold av GMT, som defineres som forholdet til 2 GMT-er til sammenligning av 2 alderskohorter; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = lavere grense av kvantifisering; MN = mikronøytralisering; N = antall deltakere i analysespesifikk PP-IMM-analysesett i hver del av studien med ingen-manglende respons ved hvert besøk; PP-IMM = Per-protokoll immunogenisitet; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom koronavirus 2.

¹ Tabell inkluderer kun deltakere i den aktive vaksinegruppen.

² En ANCOVA med alderskohort som hovedeffekt og baseline MN analysenøytraliserende antistoffer som kovariat ble utført for å estimere GMR. Individuelle responsverdier registrert som under LLOQ ble innstilt til halv LLOQ.

³ Representerer (n1, n2) populasjoner definert som:

n1 = antall deltakere i voksen hovedstudie (18 til og med 25 år) med ikke-manglende nøytraliserende antistoffresultater

n2 = antall deltakere i pediatrik utvidelse (12 til og med 17 år) med ikke-manglende nøytraliserende antistoffresultater

Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 var en fase 3, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie hos deltakere 18 til 84 år i Storbritannia. Ved inkludering ble deltakerne stratifisert etter alder (18 til 64 år; 65 til 84 år) for å motta Nuvaxovid eller placebo. Studien ekskluderte deltakere som var signifikant immunkompromittert på grunn av immunsviktsykdom; aktiv sykdom/diagnose eller behandling for kreft; autoimmun sykdom/tilstand; mottok kronisk immunosuppressiv behandling eller mottok immunglobulin- eller blod/plasmaprodukter innen 90 dager; blødningsforstyrrelse eller kontinuerlig bruk av antikoagulanter; historie med allergiske reaksjoner og/eller anafylaksi; var gravid, eller hadde tidligere laboratoriebekreftet diagnostisert covid-19. Deltakere med klinisk stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krevde signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdom i løpet av de 4 ukene før inkludering ble inkludert. Deltakere med kjent stabil infeksjon med hiv, hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV) ble ikke ekskludert fra inkludering.

Innmelding ble fullført i november 2020. Deltakerne ble fulgt opp i opptil 12 måneder etter den primære vaksinasjonsserien for vurderinger av sikkerhet og effekt mot covid-19.

Den primære effektivitetsanalysepopulasjonen (PP-EFF) inkluderte 14 039 deltakere som enten mottok Nuvaxovid (n=7,020) eller placebo (n=7,019), mottok to doser (Dose 1 på dag 0; dose 2 på median 21 dager [IQR 21–23], variasjon 16–45), opplevde ikke noen protokollavvik, og viste ikke tegn på SARS-CoV-2-infeksjon i løpet av 7 dager etter den andre dosen.

Demografiske og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og deltakere som fikk placebo. I PP-EFF-analysesettet for deltakere som mottok Nuvaxovid, var medianalderen 56,0 år (variasjon: 18 til 84 år); 72 % (n=5,067) var 18 til 64 år gammel og 28 % (n=1,953) var 65 til 84 år; 49 % var kvinner; 94 % var hvite, 3 var av asiatisk avstamning; 1 % var av flere etniske grupperinger, <1 % var av afrikansk avstamning med mørk hud; og <1 % var spanske eller latinske; og 45 % hadde minst én komorbiditet.

Tabell 4: Vaksineeffektanalyse av PCR-bekreftet covid-19 med debut minst 7 dager etter andre vaksinasjon – (PP-EFF-populasjon): Studie 2 (2019nCoV-302)

Undergruppe	Nuvaxovid			Placebo			% effekt av vaksiner (95 % KI)
	Delta kere N	covid-19-tilfeller n (%)	Forekomst per år per 1000 personer ¹	Deltakere N	covid-19-tilfeller n (%)	Forekomst per år per 1000 personer ¹	
Primære effektendepunkter:							
Alle deltakere	7 020	10 (0,1)	6,53	7 019	96 (1,4)	63,43	89,7 (80,2, 94,6) ^{2,3}
Undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet							
alder 18 til 64 år	5 067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7, 94,9) ²
alder 65 til 84 år	1 953	1 (0,10) ²	---	1 957	9 (0,9) ²	---	88,9 % (20,2; 99,7) ⁴

¹ Gjennomsnittlig sykdomsinsidensrate per år hos 1000 personer.

² Basert på Log-lineær hendelsesmodell ved bruk av modifisert Poisson-regresjon med logaritmisk link-funksjon, behandlingsgruppe og strata (aldersgruppe og samlet region) som faste effekter og robust feilvariasjon [Zou 2004].

³ Oppfylte det primære effektendepunktet kriteriet for suksess med et nedre bundet konfidensintervall (LBCI) > 30 %, effekten er bekreftet ved interimanalysen.

⁴ Basert på Clopper-Pearson-modellen (på grunn av få hendelser), 95 % CI beregnet ved hjelp av Clopper-Pearson eksakt binomial metode justert for den totale overvåkingstiden.

Disse resultatene gjenspeiler inkludering som forekom i tidsperioden da B.1.1.7 (alfa)-varianten sirkulerte i Storbritannia. Identifikasjon av alfavarianten var basert på en PCR SGTf analyse («S-gene target failure»). Data var tilgjengelig for 95 av 106 endepunkttilfeller (90 %). Av disse ble 66 av 95 (69 %) identifisert som alfavariant med de andre tilfellene klassifisert som ikke-alfa.

Ingen tilfeller av alvorlig covid-19 ble rapportert hos de 7 020 Nuvaxovid-deltakerne sammenlignet med 5 tilfeller av alvorlig covid-19 rapportert hos de 7 019 placebomottakerne i PP-EFF-analysesettet.

Substudie med samtidig administrasjon av lisensiert sesonginfluensavaksine

Totalt ble 431 deltakere samtidig vaksinert med inaktiverede influensavaksiner; 217 deltakere i substudien fikk Nuvaxovid og 214 fikk placebo. Demografiske og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og deltakere som fikk placebo. I per-protokoll immunogenisitetanalysesettet (PP-IMM) for deltakere som fikk Nuvaxovid (n=191), var median alder 40,0 år (variasjon: 22 til 70 år); 93 % (n=178) var 18 til 64 år og 7 % (n=13) var i alderen 65 til 84, 43 % var kvinner; 75 % var hvite; 23 % var andre etniske grupper eller av etniske minoriteter; og 27 % hadde minst én komorbiditet. Samtidig administrering resulterte ikke i endring i immunrespons fra influensavaksinen, målt ved hemagglutinasjonshemming (HAI)-analyse. Det ble observert en 30 % reduksjon i antistoffrespons for Nuvaxovid, målt ved en anti-spike IgG-analyse der serokonversjonsrater ble sammenlignet med rater hos deltakere som ikke fikk samtidig influensavaksine (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8).

Studie 3 (2019nCoV-501)

Studie 3 var en fase 2a/b, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie hos hiv-negative deltakere 18 til 84 år og personer som lever med hiv (PLWH) 18 til 64 år i Sør-Afrika. PLWH-populasjonen var medisinsk stabil (uten opportunistiske infeksjoner), og mottok svært aktiv og stabil antiretroviral behandling, og hadde en hiv-1 virusbelastning på < 1000 kopier/ml.

Innmelding ble fullført i november 2020.

Det primære effektanalysesettet (PP-EFF) inkluderte 2 770 deltakere som fikk enten Nuvaxovid (n=1,408) eller placebo (n=1,362), mottok to doser (Dose 1 på dag 0, dose 2 på dag 21), opplevde ikke protokollavvik som førte til eksklusjon, og hadde ikke tegn på SARS-CoV-2-infeksjon til og med 7 dager etter den andre dosen.

Demografiske og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og deltakere som fikk placebo. I PP-EFF-analysesettet for deltakere som mottok Nuvaxovid, var median alder 28 år, (variasjon: 18 til 84 år); 40 % var kvinner; 91 % var av afrikansk avstamning med mørk hud; 2 % var hvite; 3 % var av andre etniske grupper, 1 % var asiatisk avstamning og 2 % var av spansk eller latinsk avstamning og 5,5 % var hiv-positive.

Til sammen ble det registrert 147 symptomatiske milde, moderate eller alvorlige covid-19-tilfeller blant alle voksne deltakere, seronegative (til SARS-CoV-2) ved baseline, for hele primæreffektendepunktanalysesettet (PP-EFF-analysesett), med 51 (3,62 %) tilfeller for Nuvaxovid kontra 96 (7,05 %) tilfeller for placebo. Den resulterende vaksineeffekten av Nuvaxovid var 48,6 % (95 % KI: 28,4, 63,1).

Disse resultatene gjenspeiler inkludering som forekom i løpet av tidsperioden da B.1.351 (Beta)-varianten sirkulerte i Sør-Afrika.

Oppfriskningsdose

Immunogenesitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre.

Studie 2019nCoV-101, del 2

Sikkerheten og immunogenesiteten av en oppfriskningsdose av Nuvaxivid ble vurdert i en pågående fase 2 randomisert, observatør-blindet, placebo-kontrollert klinisk studie administrert som en enkel oppfriskningsdose (Studie 2019nCoV-101, del 2) med friske voksne deltakere i alderen 18 til 84 år som var seronegative til SARS-CoV-2 ved baseline. Totalt 254 deltakere (full analysegruppe) fikk to doser av Nuvaxovid (0,5 ml, 5 mikrogram med 3 ukers mellomrom) som den primære vaksineserien. En undergruppe med 104 deltakere fikk en oppfriskningsdose av Nuvaxovid omtrent 6 måneder etter at de fikk dose 2 av den primære serien. En enkel oppfriskningsdose av Nuvaxovid induerte en omtrent 96-ganger økning i nøytraliserende antistoffer for en GMT av 63 pre-oppfriskning (dag 189) til en GMT av 6 023 post-oppfriskning (dag 217) og en omtrent 4,1-ganger økning fra en topp GMT (14 dager post-dose 2) av 1 470.

Studie 2019nCoV-501

I Studie 3, en fase 2a/b randomisert, observatør-blindet, placebo-kontrollert studie, ble sikkerheten og immunogenesiteten av oppfriskningsdosen vurdert hos friske hiv-negative voksne deltakere i alderen 18 til 84 år og medisinsk stabile PLWH i alderen 18 til 64 år som var seronegative til SARS-CoV-2 ved baseline. Totalt 1 173 deltakere (PP-IMM analysegruppe) fikk en oppfriskningsdose av Nuvaxovid omtrent 6 måneder etter fullføring av den primære serien av Nuvaxovid (dag 201). En omtrent 52-ganger økning i nøytraliserende antistoffer ble vist fra en GMT av 69 pre-oppfriskning (dag 201) til en GMT av 3 600 post-oppfriskning (dag 236) og en omtrent 5,2-ganger økning fra en topp GMT (14 dager post-dose 2) av 694.

Sikkerheten og immunogenesiteten av covid-19 vaksine gitt som oppfriskningsdoser etter fullføring av en primær vaksineserie med en annen godkjent covid-19 vaksine ble evaluert i en uavhengig studie i Storbritannia.

Den uavhengig, flersenter, randomisert, kontrollert fase 2 utprøver-initiert studie (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) undersøkte immunogenesiteten av en oppfriskningsdose hos voksne 30 år og eldre uten noen historie med laboratoriebekreftet SARS-CoV-2 infeksjon. Nuvaxovid ble administrert minst 70 dager etter fullføring av en ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) primær vaksineserie eller minst 84 dager etter fullføringen av en BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) primær vaksineserie. Nøytraliserende antistofftitere målt med en vill-type analyse ble vurdert 28 dager etter oppfriskningsdosen. Innen gruppen tildelt til å få Nuvaxovid, fikk 115 deltakere en to-dose primær serie med ChAdOx1 nCoV-19 og 114 deltakere fikk en to-dose primær serie med BNT162b2 før de fikk en enkel oppfriskningsdose (0,5 ml) med Nuvaxovid. Nuvaxovid viste en oppfriskningsrespons uavhengig av hvilken vaksine som brukt for primær vaksine.

Oppfriskningsdose hos ungdom fra 12 til og med 17 år

Effekten av oppfriskningsdoser med Nuvaxovid hos ungdom fra 12 til og med 17 år er utledet fra innsamlede data for oppfriskningsdoser av vaksinen hos voksne i studiene 2019nCoV-101 og 2019nCoV-501, ettersom Nuvaxovid har vist seg å induere en sammenlignbar immunrespons og effekt etter den primære serien hos ungdom som hos voksne, og evnen til å friske opp den vaksineinduserte immunresponsen ble vist hos voksne.

Eldre populasjon

Nuvaxovid ble vurdert hos personer på 18 år og eldre. Effekten av Nuvaxovid var konsistent mellom eldre (≥ 65 år) og yngre personer (18 til 64 år) for den primær serien.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Nuvaxovid i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for forebygging av covid-19-sykdommen, se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, genotoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Genotoksisitet og karsinogenitet

Det ble utført *in vitro* genotoksisitetsstudier med Matrix-M-adjuvansen. Adjuvansen ble vist å være ikke-genotoksisk. Karsinogenitetsstudier ble ikke utført. Karsinogenitet er ikke forventet.

Reproduktiv toksisitet

En studie av utviklingstoksisitet og reproduksjonstoksisitet ble utført i hunnrotter som fikk fire intramuskulære doser (to før paring; to under svangerskap) på 5 mikrogram SARS-CoV-2 rS-protein (ca. 200 ganger overskudd i forhold til human dose på 5 mikrogram, på vektjustert basis) med 10 mikrogram Matrise-M-adjuvans (ca. 40 ganger overskudd i forhold til den humane dosen på 50 mikrogram vekt). Ingen vaksinerelaterte bivirkninger på fertilitet, graviditet/laktasjon eller utvikling av embryo/foster og avkom opp til postnatal dag 21 ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

Adjuvans (Matrise-M)

Kolesterol
Fosfatidylkolin (inkludert all-rac- α -tocopherol)
Kaliumdihydrogenfosfat
Kaliumklorid
Dinatriumhydrogenfosfat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans: se også pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

12 måneder ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.

Uåpnet Nuvaxovid-vaksine er stabil i opptil 12 timer ved 25 °C. Oppbevaring ved 25 °C er ikke anbefalt som oppbevarings- eller transportbetingelser, men disse tilgjengelige data kan veilede beslutninger for bruk ved midlertidige temperaturavvik i løpet av 12 måneders oppbevaring ved 2 °C til 8 °C.

Punkttert hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet underbruk har blitt demonstrert i 12 timer ved 2 °C til 8 °C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) fra tidspunktet for første nålepunksjon til administrering.

Av mikrobiologiske hensyn bør vaksinen brukes umiddelbart etter første punksjon. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar og bør ikke overstige 12 timer ved 2°C til 8°C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25°C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteresken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter punktering legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Multidosehetteglass

5-dose hetteglass

2,5 ml dispersjon i et hetteglass (type I glass) med en propp (brombutylgummi) og en aluminiumsforsegling med blå plastikk vippelukk.

Hvert hetteglass inneholder 5 doser på 0,5 ml.

Pakningsstørrelse: 2 multidosehetteglass eller 10 multidosehetteglass

10-dose hetteglass

5 ml dispersjon i et hetteglass (type I-glass) med en propp (brombutylgummi) og en aluminiumsforsegling med blått vippelukk.

Hvert hetteglass inneholder 10 doser på 0,5 ml.

Pakningsstørrelse: 2 multidosehetteglass eller 10 multidosehetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndteringsinstruksjoner og administrasjon

Denne vaksinen skal håndteres av helsepersonell ved bruk av aseptiske teknikker for å sikre steriliteten til hver dose.

Klargjøring for bruk

- Vaksinen er klar til bruk.
- Uåpnet vaksine skal oppbevares ved 2 °C til 8 °C og oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.
- Umiddelbart før bruk skal hetteglasset med vaksinen tas ut av esken i kjøleskapet.
- Registrer dato og klokkeslett for kassering på etiketten på hetteglasset. Brukes innen 12 timer etter første punktering.

Inspiser hetteglasset

- Virvle forsiktig multidosehetteglasset før og mellom opptrekk av hver dose. Skal ikke ristes.
- Hvert multidosehetteglass inneholder en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende dispersjon uten synlige partikler.
- Inspiser innholdet i hetteglasset visuelt for andre synlige partikler og/eller misfarging før administrering. Ikke administrer vaksinen hvis noen av dem er til stede.

Administrer vaksinen

- En ekstra overfylling er inkludert i hvert hetteglass for å sikre at maksimalt 5 doser (hetteglass på 2,5 ml) eller 10 doser (hetteglass på 5 ml) på 0,5 ml hver kan trekkes opp.
- Hver 0,5 ml dose trekkes opp med en steril nål og steril sprøyte. Vaksinen skal administreres ved intramuskulær injeksjon, foretrukket injeksjonssted er deltamuskelen i overarmen.
- Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Oppbevaring etter første nålepunktering

- Oppbevar det åpnete hetteglasset mellom 2 °C og 8 °C i inntil 12 timer eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) etter første punksjon, se pkt. 6.3.

Kassering

- Kasser ubrukt vaksine hvis den ikke brukes innen 12 timer ved oppbevaring mellom 2 °C og 8 °C eller 6 timer ved romtemperatur etter første punksjon av hetteglasset, se pkt. 6.3.

Destruksjon

- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1618/001	10 multidosehetteglass (10 doser per hetteglass)
EU/1/21/1618/002	10 multidosehetteglass (5 doser per hetteglass)
EU/1/21/1618/003	2 multidosehetteglass (10 doser per hetteglass)
EU/1/21/1618/004	2 multidosehetteglass (5 doser per hetteglass)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2021

Dato for siste fornyelse: 3. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nuvaxovid XBB.1.5 injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert multidosehetteglass inneholder 5 doser på 0,5 ml (se pkt. 6.5).

Én dose (0,5 ml) inneholder 5 mikrogram av SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) spike-protein* og med Matrix-M som adjuvans.

Én dose Matrix-M adjuvans inneholder: Fraksjon-A (42,5 mikrogram) og fraksjon-C (7,5 mikrogram) av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt

*produsert av rekombinant DNA-teknologi ved bruk av et baculovirus-ekspressjonssystem i en insektcellelinje som er avledet fra Sf9-celler av *Spodoptera frugiperda*-arten.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon (injeksjon).

Dispersjonen er fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende (pH 7,2)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nuvaxovid XBB.1.5 er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-virus hos personer i alderen 12 år og eldre.

Bruk av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Nuvaxovid XBB.1.5 administreres intramuskulært som en enkeltdose (0,5 ml) til personer i alderen 12 år og eldre, uavhengig av tidligere vaksinestatus.

For personer som tidligere er vaksinert med en COVID-19-vaksine, skal Nuvaxovid XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen med en COVID-19-vaksine.

Immunkompromitterte personer

Ytterligere doser kan administreres til alvorlig immunkompromitterte personer i samsvar med nasjonale retningslinjer (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Nuvaxovid XBB.1.5 hos barn yngre enn 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Nuvaxovid XBB.1.5 er kun for intramuskulær injeksjon. Foretrukket injeksjonssted er i deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Hendelser med anafylaksi har blitt rapportert med Nuvaxovid. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være lett tilgjengelig i tilfelle det oppstår en anafylaktisk reaksjon etter administrering av vaksinen.

Det anbefales nøye observasjon i minst 15 minutter etter vaksineringsen. En ny dose av vaksinen skal ikke gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose av Nuvaxovid.

Myokarditt og perikarditt

Det er økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Nuvaxovid. Disse tilstandene kan utvikle seg i løpet av få dager etter vaksinasjon og har primært oppstått innen 14 dager (se avsnitt 4.8). Tilgjengelige data tyder på at forløpet av myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon ikke er forskjellig fra myokarditt eller perikarditt generelt.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerte (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør instrueres om å søke øyeblikkelig legehjelp hvis de utvikler symptomer som indikerer myokarditt eller perikarditt som (akutt og vedvarende) brystmerter, kortpustethet eller hjertebank etter vaksinasjon.

Helsepersonell bør konsultere veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilasjon eller stressrelaterte reaksjoner kan forekomme i forbindelse med vaksinasjon som en psykogen respons på nåleinjeksjonen. Det er viktig at forholdsregler er på plass for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksinering skal utsettes hos pasienter som lider av en akutt, alvorlig febril sykdom eller infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksinasjonen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, bør vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødning eller blåmerker kan forekomme etter intramuskulær administrering hos disse individene.

Immunkompromitterte personer

Effekt, sikkerhet og immunogenisitet av vaksinen er vurdert hos et begrenset antall immunkompromitterte personer. Effekten av Nuvaxovid XBB.1.5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Beskyttelsens varighet

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent da dette fortsatt blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksинens effekt

Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter den andre dosen. Som med alle vaksiner, er det ikke sikkert at vaksinasjon med Nuvaxovid XBB.1.5 beskytter alle som vaksineres.

Hjelpestoffer

Natrium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si så godt som «natriumfritt».

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, det vil si så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen) med inaktiverede influensavaksiner har blitt evaluert hos et begrenset antall deltakere i en eksplorativ understudie av klinisk utprøving, se pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

Den bindende antistoffresponsen mot SARS-CoV-2 var lavere når Nuvaxovid ble gitt samtidig med inaktivert influensavaksine. Den kliniske signifikansen av dette funnet er ukjent.

Samtidig administrering av Nuvaxovid XBB.1.5 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset erfaring med bruk av Nuvaxovid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med henblikk på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3.).

Administrasjon av Nuvaxovid XBB.1.5 under graviditet bør kun vurderes når de potensielle fordelene er større enn de potensielle risikoene for moren og fosteret.

Amming

Det er ukjent om Nuvaxovid XBB.1.5 skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Nuvaxovid XBB.1.5 er minimal hos ammende mødre.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet, se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nuvaxovid XBB.1.5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen)

Oppsummering av sikkerhetsprofilen etter primær serie

Deltakere 18 år og eldre

Sikkerheten til Nuvaxovid ble evaluert fra en midlertidig analyse av samlede data fra 5 pågående kliniske utprøvinger utført i Australia, Sør-Afrika, Storbritannia, USA og Mexico. Ved analysetidspunktet fikk totalt 49 950 deltakere i alderen 18 år og eldre minst én dose av den to-dose primære serien av Nuvaxovid (n = 30 058) eller placebo (n = 19 892). På vaksinasjonstidspunktet var median alder 48 år (variasjon 18 til 95 år). Median varighet av oppfølging var 70 dager etter dose 2, med 32 993 (66 %) deltakere som fullførte mer enn 2 måneders oppfølging etter dose 2.

Av de samlede reaktogenisitetsdata, som inkluderer deltakere i alderen 18 år og eldre som ble registrert i de to fase 3-studiene som fikk én dose Nuvaxovid (n=20.055) eller placebo (n=10,561), var de hyppigste bivirkningene Ømhet på injeksjonsstedet (75 %), smerter på injeksjonsstedet (62 %), tretthet (53 %), myalgi (51 %), hodepine (50 %), ubehag (41 %), artralgi (24 %) og kvalme eller oppkast (15 %). Bivirkninger var vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad med en median varighet på mindre enn eller lik 2 dager for lokale hendelser og mindre enn eller lik 1 dag for systemiske hendelser etter vaksinasjon.

Samlet sett var det en høyere forekomst av bivirkninger i yngre aldersgrupper: forekomsten av ømhet på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, utmattelse, myalgi, hodepine, ubehag, artralgi og kvalme eller oppkast var høyere hos voksne i alderen 18 til mindre enn 65 år enn hos de over 65 år.

Lokale og systemiske bivirkninger ble hyppigere rapportert etter dose 2 enn etter dose 1.

Lisensierte inaktiverte sesonginfluensavaksiner ble gitt samtidig til deltakere samme dag som dose 1 av Nuvaxovid (n=217) eller placebo (n=214) i motsatt deltoidmuskel i armen i 431 deltakere innmeldt i en eksplorativ fase 3 (2019nCoV-302) studie. Hyppigheten av lokale og systemiske bivirkninger i influensa-understudiepopulasjonen var høyere enn i hovedstudiepopulasjonen etter dose 1 hos både Nuvaxovid- og placebomottakere.

Ungdom i alderen 12 til og med 17 år

Sikkerheten til Nuvaxovid hos ungdom ble vurdert i en foreløpig analyse av den pediatrike utvidede delen av en pågående fase 3 multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie (studie 2019nCoV-301). Sikkerhetsdata ble innsamlet hos 2232 deltakere i USA, i alderen 12 til og med 17 år, med og uten bevis på tidligere SARS CoV-2-infeksjon, som fikk minst én dose Nuvaxovid (n=1,487) eller placebo (n=745). Demografiske karakteristikk var tilsvarende for deltakere som fikk Nuvaxovid og de som fikk placebo.

De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (71 %), smerter på injeksjonsstedet (67 %), hodepine (63 %), myalgi (57 %), utmattelse (54 %), ubehag (43 %), kvalme eller oppkast (23 %), artralgi (19 %) og pyreksi (17 %). Feber var hyppigere observert hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år sammenlignet med voksne. Hyppigheten av feber hos ungdom var svært vanlig etter den andre dosen. Bivirkninger var vanligvis milde til moderate i alvorlighetsgrad med en gjennomsnittlig varighet på mindre eller lik 2 dager for lokale hendelser og mindre enn eller lik 1 dag for systemiske hendelser etter vaksinerings.

Oppsummering av sikkerhetsprofilen etter oppfriskningsdose

Deltakere 18 år og eldre

I en uavhengig studie (CoV-BOOST-studie, EudraCT 2021-002175-19) som vurderte bruken av en Nuvaxovid oppfriskningsdose hos personer som hadde fullført primær vaksine med en godkjent mRNA covid-19 vaksine eller adenoviral vektor covid-19 vaksine, ble ingen nye sikkerhetsbekymringer identifisert.

Sikkerheten og immunogenisiteten til en oppfriskningsdose av Nuvaxovid ble evaluert i en pågående fase 3, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie (Studie 2019nCoV-301). Totalt fikk 12 777 deltakere en oppfriskningsdose av vaksinen minst 6 måneder etter den to-dose primære serien (median på 11 måneder mellom fullføring av primær serie og oppfriskningsdose). Av 12 777 deltakerne som fikk en oppfriskningsdose, var det 39 deltakere som ikke fikk Nuvaxovid for alle tre dosene. Sikkerhetsanalysene inkluderte evaluering av lokale og systemiske bivirkninger innen syv dager etter en oppfriskningsdose for deltakere som fullførte den elektroniske dagboken (n = 10 137).

De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (73 %), smerter på injeksjonsstedet (61 %), fatigue (52 %), muskelsmerter (51 %), hodepine (45 %), malaise (40 %) og leddsmerter (26 %).

Ungdom fra 12 til 17 år

Sikkerheten til en oppfriskningsdose av Nuvaxovid ble undersøkt i en interimanalyse i en pågående fase 3-studie (Studie 2019nCoV-301). Totalt 1 499 deltakere fikk en oppfriskningsdose omtrent 9 måneder etter at de fikk andre dose av den primære serien. En undergruppe på 220 deltakere som fikk oppfriskningsdosen, ble evaluert med tanke på bivirkninger innen 7 dager etter oppfriskningsdosen (Ad hoc-analysesett for sikkerheten til oppfriskningsdose), hvorav 190 fullførte den elektroniske dagboken.

Bivirkninger oppstod med større hyppighet og i høyere grad hos ungdom sammenliknet med hos voksne. De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (72 %), hodepine (68 %), fatigue (66 %), smerter på injeksjonsstedet (64 %), muskelsmerter (62 %), malaise (47 %) og kvalme/oppkast (26 %) med en median varighet på 1 til 2 dager etter vaksinerings. Det ble ikke sett noen nye

sikkerhetshensyn hos deltakerne i perioden mellom administrering av oppfriskningsdosen og 28 dager etter administrering.

Nuvaxovid XBB.1.5 (omikron-tilpasset Nuvaxovid)

Sikkerheten til Nuvaxovid XBB.1.5 er konkludert ut fra sikkerhetsdataene for Nuvaxovid-vaksinen (original, Wuhan-stammen) og sikkerhetsdataene for den tilpassede Omicron BA.5-vaksinen.

En oppfriskningsdose av monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5- og bivalent original/Omicron BA.5-vaksine ble evaluert i en pågående fase 3-studie med deltakere i alderen 18 år og eldre (2019nCoV-311 Del 2). I denne studien fikk 251 deltakere en oppfriskningsdose med Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen), 254 fikk en oppfriskningsdose med monovalent Omicron BA.5, og 259 deltakere fikk en oppfriskningsdose med bivalent Nuvaxovid original/Omicron BA.5. Median oppfølgingstid etter den første oppfriskningsvaksinen var 48 dager frem til grensedatoen for dataregistrering den 31. mai 2023.

Den samlede sikkerhetsprofilen for oppfriskningsdosen med monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5 var sammenlignbar med den som ble observert etter oppfriskningsdosen med Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen). De hyppigste bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (> 50 %), smerter på injeksjonsstedet (> 30 %), utmattelse (> 30 %), hodepine (> 20 %), myalgi (> 20 %) og ubehag (> 10 %). Ingen nye bivirkninger ble identifisert for oppfriskningsdosene med monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5. For alle vaksinekonstruksjonene som ble testet i 2019nCoV-311 del 2, var frekvensen av lokale så vel som systemiske reaktogenisitetshendelser høyere hos kvinner enn hos menn.

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger under kliniske utprøvinger er opplistet i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$);

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$);

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/10\ 000$);

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$);

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppering blir bivirkninger fremlagt etter nedadgående alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier av Nuvaxovid og erfaring etter autorisasjon hos personer i alderen 12 år og eldre

MedDRA- organklassesyste m	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig e data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine				Parestesi Hypoestesi
Hjertesykdommer					Myokarditt Perikarditt

Vaskulære sykdommer			Hypertensjon ^d		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme eller oppkast ^a				
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Erytem Kløe Urtikaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi ^a Artralgi ^a				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ømhet på injeksjonsstedet ^a Smerter på injeksjonsstedet ^a Utmattelse ^a Ubehag ^{a,b}	Rødhet på injeksjonsstedet ^{a,c} Hevelse på injeksjonsstedet ^a Pyreksi ^c Smerter i ekstremiteter	Kløe på injeksjonsstedet Frysninger	Varme på injeksjonsstedet	

a Høyere frekvenser av disse hendelsene ble observert etter den andre dosen.

b Dette begrepet omfattet også hendelser rapportert som influensalignende sykdom

c Dette begrepet inkluderer både rødhet på injeksjonsstedet og erytem på injeksjonsstedet (vanlig).

d Hypertensjon ble ikke rapportert hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år i den kliniske studien.

e Pyreksi ble observert hyppigere hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år sammenlignet med voksne, med en hyppighet på svært vanlig etter andre dose hos ungdom.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gjennom hele de kliniske utprøvingene ble det observert en økt insidens av hypertensjon etter vaksinerings med (n = 46, 1,0 %) sammenlignet med placebo (n = 22, 0,6 %) hos eldre voksne i løpet av de 3 dagene etter vaksinasjon.

Melding om mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#) og inkluderer batch/lotnummer om tilgjengelig..

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert. Ved overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksine, proteinunderenhet, ATC-kode: J07BN04

Virkningsmekanisme

Nuvaxovid XBB.1.5 består av rensset SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 rekombinant spike (S)-protein, stabilisert i prefusjonskonformasjonen. Tilsetningen av den saponinbaserte Matrix-M-adjuvansen fremmer aktivering av cellene i det iboende immunsystemet, noe som forbedrer den S-proteinspesifikke immunresponsen. De to vaksinekomponentene fremkaller immunresponser mellom B- og T-celler mot S-proteinet, inkludert nøytraliserende antistoffer, som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Omicron-tilpasset Nuvaxovid)

Effekten til Nuvaxovid XBB.1.5 er konkludert ut fra effektdataene for Nuvaxovid-vaksinen (original, Wuhan-stammen) og immunogenisitetsdataene for den tilpassede vaksinen for Omicron BA.5-stammen.

Studien 2019nCoV-311 del 2 inkluderte totalt 694 deltakere i alderen 18 år og eldre, som var evaluert for immunogenisitet og som tidligere hadde fått 3 eller flere doser av Pfizer-BioNTech covid-19-vaksinen eller Moderna covid-19-vaksinen. Deltakerne fikk én av følgende som oppfriskningsdose: Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen), monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5-vaksine) eller bivalent Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksine. Oppfriskningsdosene ble administrert gjennomsnittlig 11 – 13 måneder etter forrige vaksinerings. GMR og seroresponsratene ble evaluert 1 måned etter vaksinerings.

Studiens primære mål var å vise overlegenhet med hensyn til nivået av pseudovirusnøytraliserende antistofftiter (ID_{50}) og ikke-inferioritet med hensyn til seroresponsrate for anti-Omicron BA.5 immunrespons induert av en dose av den bivalente Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksinen i forhold til responsen som ble sett med en dose Nuvaxovid (original/Wuhan-stammen), og å vurdere ikke-inferioritet med hensyn til nivået av ID_{50} for den originale SAR-CoV-2-stammen for den bivalente Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksinen sammenlignet med Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen).

Det ble demonstrert overlegenhet for anti-Omicron BA.5 ID_{50} for den bivalente Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksinen i forhold til Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen), siden nedre grense for det tosidige 95 % konfidensintervallet (KI) for GMR var > 1 . Det ble demonstrert ikke-inferioritet for anti-original ID_{50} for den bivalente Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksinen i forhold til Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen), siden nedre grense for det tosidige 95 % KI for GMR var $> 0,67$.

Det ble demonstrert ikke-inferioritet for seroresponsraten for Omicron BA.5-varianten for den bivalente Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksinen i forhold til Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen), siden nedre grense for det tosidige 95 % KI for differansen i prosentandeler av deltakere med serorespons var > -5 %. Se tabell 2 for mer informasjon.

Eksploratoriske immunogenisitetsanalyser inkluderte en vurdering av ID_{50} GMT-raten og differansen i seroresponsrater for den monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5-vaksinen sammenlignet med Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen). GMT-raten etter oppfriskningsdosen med den monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5-vaksinen sammenlignet med oppfriskningsdosen med Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen) var 2,5 (tosidige 95 % KI: 2,10, 2,94). Differansen i seroresponsrater mellom oppfriskningsdosen med den monovalente Nuvaxovid Omicron BA.5-vaksinen og oppfriskningsdosen med Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen) var 33,2 % (tosidige 95 % KI: 25,4 %, 40,7 %). Selv om disse responsene ikke er formelt vurdert, ville de ha oppfylt de tre suksesskriteriene for studien.

Tabell 2: Pseudovirusnøytraliserende antistofftiter for Omicron BA.5 og Wuhan (ID_{50}) og seroresponsrater etter oppfriskningsvaksiner med monovalent Nuvaxovid BA.5-vaksine, Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen) og bivalent Nuvaxovid original/Omicron BA.5-vaksine – PP pseudovirusnøytraliserings analyseundergruppe; Studie 2019nCoV-311 Del 2

Parametere	Deltakere ≥ 18 år					
	Monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5	Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen)	Bivalent Nuvaxovid original/Omicron BA.5	Bivalent vs. original Oppfyllelse av hypotesetesting	Monovalent Omicron BA.5 vs. original	Monovalent Omicron BA.5 vs. bivalent
Omicron BA.5 pseudovirusnøytralisering						
Baseline¹						
n1	236	227	231			
GMT (ID ₅₀)	348,4	326,6	293,3			
95 % KI ²	283,9, 427,6	260,0, 410,4	237,3, 362,6			
Dag 28						
n1	235	227	231	GMTR, LB av 95 % KI > 1,0 kriterium for overlegenhet		
Justert GMT ³	1279,1	515,1	1017,8	2,0 JA	2,5 NT	1,3 NT
95 % KI 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 referanse Dag 0	4,4	1,8	3,6			
95 % KI ²	3,8, 5,1	1,6, 2,0	3,2, 4,2	Differanse i SRR ⁶ LB av 95 % KI > -5 % kriterium for ikke-inferioritet		
SRR ≥ 4-folds økning, 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 % KI 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
Opprinnelig (Wuhan) Pseudovirusnøytralisering						
Baseline¹						
n1	236	227	230			
GMT (ID ₅₀)	1355,4	1259,7	1222,1			
95 % KI ²	1141,7, 1609,2	1044,1, 1519,8	1024,5, 1457,9			
Dag 28						
n1	236	227	231	GMTR LB av 95 % KI > 0,67 kriterium for ikke-inferioritet		
Justert GMT ³	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 JA	0,9	0,9
95 % KI 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 referanse Dag 0	1,6	1,9	1,9			
95 % KI ²	1,4, 1,9	1,6, 2,1	1,6, 2,2	Differanse i SRR ⁶		
SRR ≥ 4-folds økning, ⁴ n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95 % KI 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

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMFR = geometrisk gjennomsnittlig foldstigning; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; GMTR = geometrisk gjennomsnitt av titerforhold; ID₅₀ = 50 % inhibitorisk fortykning; LB = nedre grense; LLOQ = nedre grense for kvantitering; n1 = antall deltakere i det analysespesifikke PP-IMM-analysesettet i

hvert besøk med ikke-manglende data; n₂ = antall deltakere i det analysespesifikke PP-IMM-analysesettet med ikke-manglende data på både dag 0 og dag 28; n₃ = antall deltakere som rapporterte ≥ 4 -folds økning med prosentandeler beregnet basert på n₂ som nevner; NT = ikke testet; PP-IMM = immunogenisitet per protokoll; SRR = seroresponsrate.

¹ Baseline ble definert som den siste ikke-manglende vurderingen før oppfriskningsvaksine.

² 95 % KI for GMT og GMFR ble beregnet basert på t-distribusjonen av de logtransformerte verdiene og deretter tilbaketransformert til den opprinnelige skalaen for presentasjon.

³ Det ble utført en kovariansanalyse med vaksinegruppe og aldersgruppe (18–54, ≥ 55 år) som fikserte effekter og baselineverdi (dag 0) som kovariat. Analysen inkluderte alle vaksinegrupper for å anslå justert GMT for alle vaksinegrupper. Hver parvise sammenligning inkluderte data fra kun to grupper, for å anslå justert GMTR mellom de to vaksinegruppene. Den gjennomsnittlige differansen mellom vaksinegruppene og de tilsvarende KI-grensene ble deretter eksponensiert for å finne raten for ID₅₀ GMT-er og de tilsvarende 95 % konfidensintervallene.

⁴ SRR ble definert som prosentandelen av deltakere på hvert besøk etter vaksinerings med en titer ≥ 4 -folds økning i ID₅₀-nivå fra baseline hvis baselineverdien er lik eller høyere enn LLOQ eller ≥ 4 -fold ganger LLOQ hvis baselineverdien er under LLOQ og beregnet basert på n₂ som nevner.

⁵ 95 % KI for SRR ble beregnet med Clopper-Pearson-metoden.

⁶ 95 % KI for differansen i SRR ble beregnet basert på Miettinen og Nurminen-metoden.

Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen)

Klinisk effekt og sikkerhet

Primær serie

Klinisk effekt, sikkerhet og immunogenisitet av Nuvaxovid evalueres i to sentrale, placebokontrollerte fase 3-studier: Studie 1 (2019nCoV-301) utført i Nord-Amerika og studie 2 (2019nCoV-302) utført i Storbritannia, og en fase 2a/b studie, studie 3, utført i Sør-Afrika..

Studie 1 (2019nCoV-301)

Studie 1 er en pågående fase 3, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie med en voksen hovedstudie utført hos deltakere i alderen 18 år og eldre i USA og Mexico og en pediatrik utvidelse som fant sted hos deltakere i alderen 12 til og med 17 år i USA.

Deltakere i alderen 18 år og eldre

Ved inkludering i den voksne hovedstudien ble deltakerne stratifisert etter alder (18 til 64 år og ≥ 65 år) og tilordnet i et forhold på 2:1 for å motta Nuvaxovid eller placebo. Studien ekskluderte deltakere som var betydelig immunkompromittert på grunn av immunsviktsykdom; hadde aktiv kreft behandlet med kjemoterapi; mottok kronisk immunsuppressiv behandling eller mottok immunoglobulin eller blod/plasmaprodukter innen 90 dager; var gravid eller ammende; eller hadde tidligere laboratoriebekreftet diagnostisert covid-19. Deltakere med klinisk stabil underliggende komorbiditet ble inkludert, deltakere med velkontrollert hiv-infeksjon ble også inkludert.

Innmelding av voksne ble fullført i februar 2021. Deltakerne vil bli fulgt opp i opptil 24 måneder etter den andre dosen for vurdering av sikkerhet og effekt mot covid-19. Etter innsamling av tilstrekkelige sikkerhetsdata til å støtte søknad om autorisasjon ved nødbruk, ble førstegangsbrukere av placebo invitert til å motta to injeksjoner med Nuvaxovid med 21 dagers mellomrom, og første mottakere av Nuvaxovid til å motta to injeksjoner med placebo med 21 dagers mellomrom («blindet crossover»). Alle deltakerne fikk muligheten til å fortsette å bli fulgt opp i studien.

Den primære effektivitetsanalysepopulasjonen (kalt Per-Protocol Efficacy [PP-EFF]-analysesettet) inkluderte 25 452 deltakere som enten mottok Nuvaxovid (n = 17 312) eller placebo (n = 8 140), mottok to doser (Dose 1 på dag 0; dose 2 på dag 21, median 21 dager [IQR 21–23], variasjon 14–60), opplevde ikke noen protokollavvik, og viste ikke tegn på SARS-CoV-2-infeksjon i løpet av 7 dager etter den andre dosen.

Demografiske egenskaper og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og de som fikk placebo. I PP-EFF-analysesettet for deltakere som mottok Nuvaxovid, var medianalderen 47 år (variasjon: 18 til 95 år); 88 % (n = 15,264) var 18 til 64 år gammel og 12 % (n = 2,048) var 65 år og eldre; 48 % var kvinner; 94 % var fra USA og 6 % var fra Mexico; 76 % var hvite,

11 % mørkhudede av afrikansk avstamning, 6 % med avstamning fra amerikansk urbefolkning eller urbefolkning fra Alaska, 4 % var av asiatiske avstamning, 22 % var av spansk eller latinsk avstamning. Minst én pre-eksisterende komorbiditet eller livsstilskarakteristikk forbundet med økt risiko for alvorlig covid-19 var til stede hos 16 693 (95 %) deltakere. Komorbiditeter inkludert: fedme (kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m²); kronisk lungesykdom; diabetes mellitus type 2, kardiovaskulær sykdom; kronisk nyresykdom; eller humant immunsviktvirus (hiv). Andre høyrisikokarakteristikk inkluderte alder ≥ 65 år (med eller uten komorbiditeter) eller alder < 65 år med komorbiditeter og/eller livs- eller arbeidsforhold som involverer kjent hyppig eksponering for SARS-CoV-2 eller tett befolkede områder.

Covid-19-tilfeller ble bekreftet ved PCR (polymerasekjedereaksjon) gjennom et sentralt laboratorium. Vaksineeffekten er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Vaksineeffekt mot PCR-bekreftet covid-19 med utbrudd fra 7 dager etter andre vaksinasjon¹ – PP-EFF-analysesett; studie 2019nCoV-301

Undergruppe	Nuvaxovid			Placebo			% effekt av vaksiner (95 % KI)
	Deltakere N	covid-19-tilfeller n (%) ²	Forekomst per år per 1000 personer ²	Deltakere N	covid-19 tilfeller n (%) ³	Forekomst per år per 1000 personer ²	
Primære effektendepunkter:							
Alle deltakere	17 312	14 (0,1)	3,26	8 140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9, 94,6) ^{3,4}

¹ VE evaluert hos deltakere uten store protokollavvik, som er seronegative (for SARS-CoV-2) ved baseline og ikke har en laboratoriebekreftet nåværende SARS-CoV-2-infeksjon med symptomdebut opp til 6 dager etter den andre dosen, og som har fått fullstendig foreskrevet regime med studievaksine.

² Gjennomsnittlig sykdomsinsidensrate per år hos 1000 personer.

³ Basert på log-lineær modell av PCR-bekreftet forekomst av covid-19-infeksjon ved bruk av Poisson-regresjon med behandlingsgruppe og aldersstrata som faste effekter og robust feilvariasjon, hvor $VE = 100 \times (1 - \text{relativ risiko})$ (Zou 2004).

⁴ Oppfylte kriteriene for primært effektendepunkt for suksess med et nedre bundet konfidensintervall (LBCI) > 30 %, ved den planlagte primære bekreftende analysen

Vaksineeffekt av Nuvaxovid for å hindre debut av covid-19 fra sju dager etter dose 2 var 90,4 % (95 % KI 82,9; 94,6). Ingen tilfeller av alvorlig covid-19 ble rapportert hos de 17 312 Nuvaxovid-deltakerne sammenlignet med 4 tilfeller av alvorlig covid-19 rapportert hos de 8140 placebomottakerne i PP-EFF-analysesettet.

Undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet viste lignende effektpunktestimater for mannlige og kvinnelige deltakere og etnisitet og på tvers av deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19. Det var ingen betydningsfulle forskjeller i generell vaksineeffektivitet hos deltakere som hadde økt risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. BMI ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus type 2, kardiovaskulær sykdom og kronisk nyresykdom).

Effektresultater gjenspeiler inkludering som inntraff i løpet av tidsperioden da stammer klassifisert som varianter av bekymring eller varianter av interesse hovedsakelig sirkulerte i de to landene (USA og Mexico) der studien ble utført. Sekvenseringsdata var tilgjengelig for 61 av de 77 endepunktstilfellene (79 %). Av disse ble 48 av 61 (79 %) identifisert som varianter av bekymring eller varianter av interesse. De vanligste variantene av bekymring som ble identifisert, var Alpha med 31/61 tilfeller (51 %), Beta (2/61, 4 %) og Gamma (2/61, 4 %), mens de vanligste variantene av interesse var Iota med 8/61 tilfeller (13 %) og Epsilon (3/61, 5 %).

Effekt hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år

Vurderingen av effekt og immunogenisitet av Nuvaxovid hos ungdom i alderen 12 til og med 17 år fant sted i USA i den pågående pediatrike utvidede delen av fase 3 multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert 2019nCoV-301-studien. Totalt 1799 deltakere delte i et 2:1 forhold til å få to doser Nuvaxovid (n=1205) eller placebo (n=594) ved transmuskulær injeksjon 21 dager etter hverandre, representerte per protokolleffektivitetspopulasjonen. Deltakere med bekreftet SARS CoV-2-infeksjon eller tidligere SARS CoV-2-infeksjon på tidspunktet for randomisering ble ikke inkludert i den primære effektivitetsanalysen.

Inklusjonen av ungdom ble fullført i juni 2021. Deltakere ble fulgt i opptil 24 måneder etter den andre dosen for vurdering av sikkerhet, effekt og immunogenisitet mot covid-19. Etter en 60 dagers sikkerhetsoppfølgingsperiode, ble ungdom som opprinnelig var mottakere av placebo invitert til å få to injeksjoner av Nuvaxovid 21 dager etter hverandre. I tillegg ble ungdom som opprinnelig var mottakere av Nuvaxovid invitert til å få to injeksjoner av placebo 21 dager etter hverandre («blindet crossover»). Alle deltakere ble tilbudt muligheten til å fortsette å bli fulgt opp i studien.

Covid-19 ble definert som første episode av PCR-bekreftet mild, moderat eller alvorlig covid-19 med minst ett eller flere av de forhåndsdefinerte symptomene innen hver kategori av alvorlighetsgrad. Mild covid-19 ble definert som feber, nytt utbrudd av hoste eller minst 2 eller flere ekstra covid-19-symptomer.

Det var 20 tilfeller av PCR-bekreftet symptomatisk mild covid-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5 %]; placebo, n=14 [2,4 %]) som resulterte i et punkttestimat av effekt på 79,5 % (95 % CI: 46,8 %, 92,1 %).

På tidspunktet for denne analysen var den aktuelle Delta (B.1.617.2- og AY-stammer)-varianten (VOC) den dominerende varianten som sirkulerte i USA og ble tilskrevet alle tilfeller som sekvensdata er tilgjengelig for (11/20, 55 %).

Immunogenisitet hos ungdom i alder 12 til og med 17 år

En analyse av SARS-CoV-2 nøytraliserende antistoffrespons 14 dager etter dose 2 (dag 35) ble utført hos deltakende ungdom seronegative til anti-SARS-CoV-2 nukleoprotein (NP) og PCR-negative ved baseline. Nøytraliserende antistoffresponser ble sammenlignet med de som ble observert i seronegative/PCR-negative voksne deltakere i alderen 18 til og med 25 år fra den voksne hovedstudien (per protokoll immunogenisitet (PP-IMM) analysesett) som vist i tabell 4. Ikke-inferioritet krevde at følgende tre kriterier ble oppfylt: nedre grense 95 % CI for det geometriske gjennomsnittsforskjellingsforholdet (GMT-er) (GMT 12 til og med 17 år / GMT 18 til og med 25 år) > 0,67, punkttestimat av forholdet til GMT-er ≥ 0,82, og nedre grense av tosidet 95 % CI for forskjellen i serokonverteringsrater (SCR-er) (SCR 12 til og med 17 år minus SCR 18 til og med 25 år) > -10 %. Disse ikke-inferioritetskriteriene ble oppfylt.

Tabell 4: Justert forhold av geometrisk gjennomsnitt av mikronøytraliseringsanalyse som nøytraliserer antistofftitere for SARS-CoV-2 S villtype virus på dag 35 generelt og vist etter aldersgruppe (PP-IMM-analysesett)¹

Analyse	Tidspunkt	Pediatrik utvidelse (12 til og med 17 år) N=390	Voksen hovedstudie (18 til og med 25 år) N=416	12 til og med 17 år versus 18 til og med 25 år
		GMT 95 % CI²	GMT 95 % CI²	GMR 95 % CI²
Mikronøytralisering (1/fortynning)	Dag 35 (14 dager etter dose 2)	3859,6 (3422,8, 4352,1)	2633,6 (2388,6, 2903,6)	1,46 (1,25, 1,71) ³

Forkortelser: ANCOVA = analyse av kovarians; CI = konfidensintervall; GMR = forhold av GMT, som defineres som forholdet til 2 GMT-er til sammenligning av 2 alderskohorter; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = lavere grense av kvantifisering; MN = mikronøytraliserende; N = antall deltakere i analysespesifikk PP-IMM-analysesett i hver del av studien med ingen-manglende respons ved hvert besøk; PP-IMM = Per-protokoll immungenisitet; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom koronavirus 2.

¹ Tabell inkluderer kun deltakere i den aktive vaksinegruppen.

² En ANCOVA med alderskohort som hovedeffekt og baseline MN analysenøytraliserende antistoffer som kovariat ble utført for å estimere GMR. Individuelle responsverdier registrert som under LLOQ ble innstilt til halv LLOQ.

³ Representerer (n1, n2) populasjoner definert som:

n1 = antall deltakere i voksen hovedstudie (18 til og med 25 år) med ikke-manglende nøytraliserende antistoffresultater

n2 = antall deltakere i pediatrik utvidelse (12 til og med 17 år) med ikke-manglende nøytraliserende antistoffresultater

Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 var en fase 3, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie hos deltakere 18 til 84 år i Storbritannia. Ved inkludering ble deltakerne stratifisert etter alder (18 til 64 år; 65 til 84 år) for å motta Nuvaxovid eller placebo. Studien ekskluderte deltakere som var signifikant immunkompromittert på grunn av immunsviktsykdom; aktiv sykdom/diagnose eller behandling for kreft; autoimmun sykdom/tilstand; mottok kronisk immunosuppressiv behandling eller mottok immunglobulin- eller blod/plasmaprodukter innen 90 dager; blødningsforstyrrelse eller kontinuerlig bruk av antikoagulanter; historie med allergiske reaksjoner og/eller anafylaksi; var gravid, eller hadde tidligere laboratoriebekreftet diagnostisert covid-19. Deltakere med klinisk stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krevde signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdom i løpet av de 4 ukene før inkludering ble inkludert. Deltakere med kjent stabil infeksjon med hiv, hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV) ble ikke ekskludert fra inkludering.

Innmelding ble fullført i november 2020. Deltakerne ble fulgt opp i opptil 12 måneder etter den primære vaksinasjonsserien for vurderinger av sikkerhet og effekt mot covid-19.

Den primære effektivitetsanalysepopulasjonen (PP-EFF) inkluderte 14 039 deltakere som enten mottok Nuvaxovid (n=7,020) eller placebo (n=7,019), mottok to doser (Dose 1 på dag 0; dose 2 på median 21 dager [IQR 21–23], variasjon 16–45), opplevde ikke noen protokollavvik, og viste ikke tegn på SARS-CoV-2-infeksjon i løpet av 7 dager etter den andre dosen (tabell 5).

Demografiske og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og deltakere som fikk placebo. I PP-EFF-analysesettet for deltakere som mottok Nuvaxovid, var medianalderen 56,0 år (variasjon: 18 til 84 år); 72 % (n=5,067) var 18 til 64 år gammel og 28 % (n=1,953) var 65 til 84 år; 49 % var kvinner; 94 % var hvite, 3 var av asiatisk avstamning; 1 % var av flere etniske grupperinger, <1 % var av afrikansk avstamning med mørk hud; og <1 % var spanske eller latinske; og 45 % hadde minst én komorbiditet.

Tabell 5: Vaksineeffektanalyse av PCR-bekreftet covid-19 med debut minst 7 dager etter andre vaksinasjon – (PP-EFF-populasjon): Studie 2 (2019nCoV-302)

Undergruppe	Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen)			Placebo			% effekt av vaksiner (95 % KI)
	Delta kere N	covid-19-tilfeller n (%)	Forekomst per år per 1000 personer ¹	Deltakere N	covid-19-tilfeller n (%)	Forekomst per år per 1000 personer ¹	
Primære effektendepunkter:							
Alle deltakere	7 020	10 (0,1)	6,53	7 019	96 (1,4)	63,43	89,7 (80,2, 94,6) ^{2,3}

Undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet							
alder 18 til 64 år	5 067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7, 94,9) ²
alder 65 til 84 år	1 953	1 (0,10) ²	---	1 957	9 (0,9) ²	---	88,9 % (20,2; 99,7) ⁴

¹ Gjennomsnittlig sykdomsinsidensrate per år hos 1000 personer.

² Basert på Log-lineær hendelsesmodell ved bruk av modifisert Poisson-regresjon med logaritmisk link-funksjon, behandlingsgruppe og strata (aldersgruppe og samlet region) som faste effekter og robust feilvariasjon [Zou 2004].

³ Oppfylte det primære effektendepunktet kriteriet for suksess med et nedre bundet konfidensintervall (LBCI) > 30 %, effekten er bekreftet ved interimanalysen.

⁴ Basert på Clopper-Pearson-modellen (på grunn av få hendelser), 95 % CI beregnet ved hjelp av Clopper-Pearson eksakt binomial metode justert for den totale overvåkingstiden.

Disse resultatene gjenspeiler inkludering som forekom i tidsperioden da B.1.1.7 (alfa)-varianten sirkulerte i Storbritannia. Identifikasjon av alfavarianten var basert på en PCR SGTF analyse («S-gene target failure»). Data var tilgjengelig for 95 av 106 endepunkttilfeller (90 %). Av disse ble 66 av 95 (69 %) identifisert som alfavariant med de andre tilfellene klassifisert som ikke-alfa.

Ingen tilfeller av alvorlig covid-19 ble rapportert hos de 7 020 Nuvaxovid-deltakerne sammenlignet med 5 tilfeller av alvorlig covid-19 rapportert hos de 7 019 placebomottakerne i PP-EFF-analysesettet.

Substudie med samtidig administrasjon av lisensiert sesonginfluensavaksine

Totalt ble 431 deltakere samtidig vaksinert med inaktiverede influensavaksiner; 217 deltakere i substudien fikk Nuvaxovid og 214 fikk placebo. Demografiske og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og deltakere som fikk placebo. I per-protokoll immunogenisitetssesettet (PP-IMM) for deltakere som fikk Nuvaxovid (n=191), var median alder 40,0 år (variasjon: 22 til 70 år); 93 % (n=178) var 18 til 64 år og 7 % (n=13) var i alderen 65 til 84, 43 % var kvinner; 75 % var hvite; 23 % var andre etniske grupper eller av etniske minoriteter; og 27 % hadde minst én komorbiditet. Samtidig administrering resulterte ikke i endring i immunrespons fra influensavaksinen, målt ved hemagglutinasjonshemming (HAI)-analyse. Det ble observert en 30 % reduksjon i antistoffrespons for Nuvaxovid, målt ved en anti-spike IgG-analyse der serokonversjonsrater ble sammenlignet med rater hos deltakere som ikke fikk samtidig influensavaksine (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8).

Studie 3 (2019nCoV-501)

Studie 3 var en fase 2a/b, multisenter, randomisert, observatørblindet, placebokontrollert studie hos hiv-negative deltakere 18 til 84 år og personer som lever med hiv (PLWH) 18 til 64 år i Sør-Afrika. PLWH-populasjonen var medisinsk stabil (uten opportunistiske infeksjoner), og mottok svært aktiv og stabil antiretroviral behandling, og hadde en hiv-1 virusbelastning på < 1000 kopier/ml.

Innmelding ble fullført i november 2020.

Det primære effektanalysesettet (PP-EFF) inkluderte 2 770 deltakere som fikk enten Nuvaxovid (n=1,408) eller placebo (n=1,362), mottok to doser (Dose 1 på dag 0, dose 2 på dag 21), opplevde ikke protokollavvik som førte til eksklusjon, og hadde ikke tegn på SARS-CoV-2-infeksjon til og med 7 dager etter den andre dosen.

Demografiske og baselinjekarakteristikker ble fordelt blant deltakere som fikk Nuvaxovid og deltakere som fikk placebo. I PP-EFF-analysesettet for deltakere som mottok Nuvaxovid, var median alder 28 år, (variasjon: 18 til 84 år); 40 % var kvinner; 91 % var av afrikansk avstamning med mørk hud; 2 % var hvite; 3 % var av andre etniske grupper, 1 % var asiatisk avstamning og 2 % var av spansk eller latinsk avstamning og 5,5 % var hiv-positive.

Til sammen ble det registrert 147 symptomatiske milde, moderate eller alvorlige covid-19-tilfeller blant alle voksne deltakere, seronegative (til SARS-CoV-2) ved baseline, for hele primær-effektendepunktanalysesettet (PP-EFF-analysesett), med 51 (3,62 %) tilfeller for Nuvaxovid kontra 96 (7,05 %) tilfeller for placebo. Den resulterende vaksineeffekten av Nuvaxovid var 48,6 % (95 % KI: 28,4, 63,1).

Disse resultatene gjenspeiler inkludering som forekom i løpet av tidsperioden da B.1.351 (Beta)-varianten sirkulerte i Sør-Afrika.

Oppfriskningsdose

Immunogenesitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre

Studie 2019nCoV-101, del 2

Sikkerheten og immunogenesiteten av en oppfriskningsdose av Nuvaxivid ble vurdert i en pågående fase 2 randomisert, observatør-blindet, placebo-kontrollert klinisk studie administrert som en enkel oppfriskningsdose (Studie 2019nCoV-101, del 2) med friske voksne deltakere i alderen 18 til 84 år som var seronegative til SARS-CoV-2 ved baseline. Totalt 254 deltakere (full analysegruppe) fikk to doser av Nuvaxovid (0,5 ml, 5 mikrogram med 3 ukers mellomrom) som den primære vaksineserien. En undergruppe med 104 deltakere fikk en oppfriskningsdose av Nuvaxovid omtrent 6 måneder etter at de fikk dose 2 av den primære serien. En enkel oppfriskningsdose av Nuvaxovid induerte en omtrent 96-ganger økning i nøytraliserende antistoffer for en GMT av 63 pre-oppfriskning (dag 189) til en GMT av 6 023 post-oppfriskning (dag 217) og en omtrent 4,1-ganger økning fra en topp GMT (14 dager post-dose 2) av 1 470.

Studie 2019nCoV-501

I Studie 3, en fase 2a/b randomisert, observatør-blindet, placebo-kontrollert studie, ble sikkerheten og immunogenesiteten av oppfriskningsdosen vurdert hos friske hiv-negative voksne deltakere i alderen 18 til 84 år og medisinsk stabile PLWH i alderen 18 til 64 år som var seronegative til SARS-CoV-2 ved baseline. Totalt 1 173 deltakere (PP-IMM analysegruppe) fikk en oppfriskningsdose av Nuvaxovid omtrent 6 måneder etter fullføring av den primære serien av Nuvaxovid (dag 201). En omtrent 52-ganger økning i nøytraliserende antistoffer ble vist fra en GMT av 69 pre-oppfriskning (dag 201) til en GMT av 3 600 post-oppfriskning (dag 236) og en omtrent 5,2-ganger økning fra en topp GMT (14 dager post-dose 2) av 694.

Sikkerheten og immunogenesiteten av covid-19 vaksine gitt som oppfriskningsdoser etter fullføring av en primær vaksineserie med en annen godkjent covid-19 vaksine ble evaluert i en uavhengig studie i Storbritannia.

Den uavhengige, flersenter, randomiserte, kontrollerte fase 2 utprøver-initierte studien (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) undersøkte immunogenesiteten av en oppfriskningsdose hos voksne 30 år og eldre uten noen historie med laboratoriebekreftet SARS-CoV-2 infeksjon. Nuvaxovid ble administrert minst 70 dager etter fullføring av en ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) primær vaksineserie eller minst 84 dager etter fullføringen av en BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) primær vaksineserie. Nøytraliserende antistofftitere målt med en vill-type analyse ble vurdert 28 dager etter oppfriskningsdosen. Innen gruppen tildelt til å få Nuvaxovid, fikk 115 deltakere en to-dose primær serie med ChAdOx1 nCoV-19 og 114 deltakere fikk en to-dose primær serie med BNT162b2 før de fikk en enkel oppfriskningsdose (0,5 ml) med Nuvaxovid. Nuvaxovid (original, Wuhan-stammen) viste en oppfriskningsrespons uavhengig av hvilken vaksine som brukt for primær vaksine.

Oppfriskningsdose hos ungdom fra 12 til og med 17 år

Effekten av oppfriskningsdoser med Nuvaxovid hos ungdom fra 12 til og med 17 år er utledet fra innsamlede data for oppfriskningsdoser av vaksinen hos voksne i studiene 2019nCoV-101 og 2019nCoV-501, ettersom Nuvaxovid har vist seg å induere en sammenlignbar immunrespons og effekt etter den primære serien hos ungdom som hos voksne, og evnen til å friske opp den vaksineinduserte immunresponsen ble vist hos voksne.

Eldre populasjon

Nuvaxovid ble vurdert hos personer på 18 år og eldre. Effekten av Nuvaxovid var konsistent mellom eldre (≥ 65 år) og yngre personer (18 til 64 år) for den primær serien.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Nuvaxovid i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for forebygging av covid-19-sykdommen, se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, genotoksitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Genotoksitet og karsinogenitet

Det ble utført *in vitro* genotoksitetsstudier med Matrix-M-adjuvansen. Adjuvansen ble vist å være ikke-genotoksisk. Karsinogenitetsstudier ble ikke utført. Karsinogenitet er ikke forventet.

Reproduktiv toksisitet

En studie av utviklingstoksitet og reproduksjonstoksitet ble utført i hunnrotter som fikk fire intramuskulære doser (to før paring; to under svangerskap) på 5 mikrogram SARS-CoV-2 rS-protein (ca. 200 ganger overskudd i forhold til human dose på 5 mikrogram, på vektjustert basis) med 10 mikrogram Matrise-M-adjuvans (ca. 40 ganger overskudd i forhold til den humane dosen på 50 mikrogram vekt). Ingen vaksinerelaterte bivirkninger på fertilitet, graviditet/laktasjon eller utvikling av embryo/foster og avkom opp til postnatal dag 21 ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

Adjuvans (Matrise-M)

Kolesterol
Fosfatidylkolin (inkludert all-rac- α -tocopherol)
Kaliumdihydrogenfosfat
Kaliumklorid
Dinatriumhydrogenfosfat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans: se også pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

12 måneder ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.

Uåpnet Nuvaxovid XBB.1.5-vaksine er stabil i opptil 12 timer ved 25 °C.

Oppbevaring ved 25 °C er ikke anbefalt som oppbevarings- eller transportbetingelser, men disse tilgjengelige data kan veilede beslutninger for bruk ved midlertidige temperaturavvik i løpet av 12 måneders oppbevaring ved 2 °C til 8 °C.

Punkttert hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet underbruk har blitt demonstrert i 12 timer ved 2 °C til 8 °C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) fra tidspunktet for første nålepunksjon til administrering.

Av mikrobiologiske hensyn bør vaksinen brukes umiddelbart etter første punksjon. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar og bør ikke overstige 12 timer ved 2°C til 8°C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25°C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglassene i ytteresken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter punktering legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Multidosehetteglass

5-dose hetteglass

2,5 ml dispersjon i et hetteglass (type I glass) med en propp (brombutylgummi) og en aluminiumsforsegling med blå plastikk vippelukk.

Hvert hetteglass inneholder 5 doser på 0,5 ml.

Pakningsstørrelse: 2 multidosehetteglass eller 10 multidosehetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndteringsinstruksjoner og administrasjon

Denne vaksinen skal håndteres av helsepersonell ved bruk av aseptiske teknikker for å sikre steriliteten til hver dose.

Klargjøring for bruk

- Vaksinen er klar til bruk.
- Uåpnet vaksine skal oppbevares ved 2 °C til 8 °C og oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.
- Umiddelbart før bruk skal hetteglasset med vaksinen tas ut av esken i kjøleskapet.
- Registrer dato og klokkeslett for kassering på etiketten på hetteglasset. Brukes innen 12 timer etter første punktering.

Inspiser hetteglasset

- Virvle forsiktig multidosehetteglasset før og mellom optrekk av hver dose. Skal ikke ristes.
- Hvert multidosehetteglass inneholder en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende dispersjon uten synlige partikler.
- Inspiser innholdet i hetteglasset visuelt for andre synlige partikler og/eller misfarging før administrering. Ikke administrer vaksinen hvis noen av dem er til stede.

Administrer vaksinen

- En ekstra overfylling er inkludert i hvert hetteglass for å sikre at maksimalt 5 doser (hetteglass på 2,5 ml) på 0,5 ml hver kan trekkes opp.
- Hver 0,5 ml dose trekkes opp med en steril nål og steril sprøyte. Vaksinen skal administreres ved intramuskulær injeksjon, foretrukket injeksjonssted er deltamuskelen i overarmen.
 - Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.
 - Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Oppbevaring etter første nålepunktering

- Oppbevar det åpnede hetteglasset mellom 2 °C og 8 °C i inntil 12 timer eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) etter første punksjon, se pkt. 6.3.

Kassering

- Kasser ubrukt vaksine hvis den ikke brukes innen 12 timer ved oppbevaring mellom 2 °C og 8°C eller 6 timer ved romtemperatur etter første punksjon av hetteglasset, se pkt. 6.3.

Destruksjon

- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1618/006 10 multidosehetteglass (5 doser per hetteglass)
EU/1/21/1618/008 2 multidosehetteglass (5 doser per hetteglass)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2021

Dato for siste fornyelse: 3. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV DET BIOLOGISKE) VIRKESTOFFET
OG TILVIRKERE ANSVARLIGE FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV DET BIOLOGISKE) VIRKESTOFFET OG TILVIRKERE ANSVARLIGE FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkeren av det biologisk virkestoffet

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, Tsjekkia

Navn og adresse til tilvirkeren ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nuvaxovid injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose inneholder 5 mikrogram SARS-CoV-2 spike-protein og Matrix-M som adjuvans

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Adjuvans Matrix-M: Fraksjon-A og fraksjon-C av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt

Hjelpestoffer: dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatemonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, kolesterol, fosfatidylcholin (inkludert all-rac- α -tocopherol), kaliumdihydrogenfosfat, kaliumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass
2 multidosehetteglass
Hvert hetteglass inneholder 10 doser à 0,5 ml
5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.



For mer informasjon, skann eller besøk
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter første punksjon, oppbevar ved 2 °C til 8 °C, bruk innen 12 timer eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C).

Oppbevares i originalleske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1618/001

EU/1/21/1618/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNINGG (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Nuvaxovid injeksjonsvæske, dispensjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.m.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser à 0,5 ml
5 ml

6. ANNET

Dato:
Klokkeslett:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nuvaxovid injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose inneholder 5 mikrogram SARS-CoV-2 spike-protein og Matrix-M som adjuvans

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Adjuvans Matrix-M: Fraksjon-A og fraksjon-C av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt

Hjelpestoffer: dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatemonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, kolesterol, fosfatidylcholin (inkludert all-rac- α -tocopherol), kaliumdihydrogenfosfat, kaliumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass
2 multidosehetteglass
Hvert hetteglass inneholder 5 doser à 0,5 ml
2,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.



For mer informasjon, skann eller besøk
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter første punksjon, oppbevar ved 2 °C til 8 °C, bruk innen 12 timer eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C).

Oppbevares i originaleske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNINGG (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Nuvaxovid injeksjonsvæske, dispensjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.m.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 doser à 0,5 ml
2,5 ml

6. ANNET

Dato:
Klokkeslett:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nuvaxovid XBB.1.5 injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dose inneholder 5 mikrogram SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) spike-protein og Matrix-M som adjuvans

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Adjuvans Matrix-M: Fraksjon-A og fraksjon-C av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt

Hjelpestoffer: disnatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatemonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, kolesterol, fosfatidylcholin (inkludert all-rac- α -tocopherol), kaliumdihydrogenfosfat, kaliumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass
2 multidosehetteglass
Hvert hetteglass inneholder 5 doser à 0,5 ml
2,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.



For mer informasjon, skann eller besøk
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter første punksjon, oppbevar ved 2 °C til 8 °C, bruk innen 12 timer eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C).

Oppbevares i originaleske for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1618/006

EU/1/21/1618/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNINGG (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Nuvaxovid XBB.1.5 injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvantert)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.m.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 doser à 0,5 ml
2,5 ml

6. ANNET

Dato:

Klokkeslett:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nuvaxovid injeksjonsvæske, dispensjon covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvant)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du vaksineres. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Nuvaxovid er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Nuvaxovid
3. Hvordan Nuvaxovid gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nuvaxovid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nuvaxovid er og hva det brukes mot

Nuvaxovid er en vaksine som brukes til å forebygge covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-viruset.

Nuvaxovid gis til personer i alderen 12 år og eldre.

Vaksinen gjør at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og spesialiserte hvite blodceller som virker mot viruset, og gir beskyttelse mot covid-19.

Ingen av innholdsstoffene i denne vaksinen kan forårsake covid-19.

2. Hva du må vite før du får Nuvaxovid

Nuvaxovid skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoff(ene) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Nuvaxovid dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig eller livstruende allergisk reaksjon etter å ha fått noen annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt Nuvaxovid tidligere,
- du noen gang har besvimt etter en injeksjon,
- har høy feber (over 38 °C) eller alvorlig infeksjon. Du kan imidlertid vaksineres hvis du har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon som en forkjølelse,
- du har blødningsproblemer, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler,
- immunsystemet ditt ikke fungerer som det skal (immunkompromittert) eller du tar legemidler som svekker immunsystemet (som høydose kortikosteroider, immunsuppressiva eller kreftmedisiner).

Det er økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskelen) og perikarditt (betennelse i slimhinnen utenfor hjertet) etter vaksinasjon med Nuvaxovid (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan utvikle seg i løpet av få dager etter vaksinasjon og har primært oppstått innen 14 dager. Etter vaksinasjon bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, som pustevansker, hjertebank og brystmerter, og oppsøke lege umiddelbart dersom disse skulle oppstå.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Nuvaxovid.

Som med alle vaksiner, er det ikke sikkert at 2 doser med Nuvaxovid vil gi fullstendig beskyttelse for alle som får den. Det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Barn

Nuvaxovid er ikke anbefalt til barn under 12 år. Det er for øyeblikket ingen informasjon tilgjengelig om bruk av Nuvaxovid hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Nuvaxovid

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av Nuvaxovid som er angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger), kan midlertidig redusere evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner (for eksempel hvis du føler deg ør eller svimmel, eller hvis du føler deg veldig trøtt).

Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel etter vaksineringsen. Vent til eventuelle virkninger av vaksinen har forsvunnet før du kjører bil eller bruker maskiner.

Nuvaxovid inneholder natrium og kalium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfri».

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mikrogram) per dose, og er så godt som «kaliumfri».

3. Hvordan Nuvaxovid gis

Personer i alderen 12 år og eldre

Du vil få Nuvaxovid som to separate 0,5 ml injeksjoner.

Lege, apotek eller sykepleier vil injisere vaksinen i en muskel (intramuskulær injeksjon) i overarmen.

Det anbefales at du får den andre dosen med Nuvaxovid 3 uker etter den første dosen for å få hele vaksinen.

En oppfriskningsdose (booster-dose) med Nuvaxovid kan gis omtrent 3 måneder etter den andre dosen hos personer i alderen 12 år og eldre.

Under og etter hver injeksjon med vaksinen, vil lege, apotek eller sykepleier ha deg under oppsikt i omtrent 15 minutter for å se om du viser tegn på allergisk reaksjon.

Hvis du går glipp av en avtale for din andre injeksjon med Nuvaxovid, spør legen eller sykepleieren om råd. Dersom du går glipp av en planlagt injeksjon, vil du kanskje ikke være fullt beskyttet mot covid-19-viruset.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem. De fleste bivirkningene forsvinner innen noen få dager etter at de dukker opp. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom symptomene vedvarer.

Som med andre vaksiner kan du føle smerter eller ubehag på injeksjonsstedet, eller du kan oppleve rødhet og hevelse på dette stedet. Disse reaksjonene forsvinner imidlertid vanligvis i løpet av noen få dager.

Søk **umiddelbart** medisinsk hjelp dersom du opplever noen av følgende tegn og symptomer på allergisk reaksjon:

- føler deg svak eller ør
- endring i hjerterytme
- kortpustethet
- hvesing
- hevelse av lepper, ansikt eller hals;
- elveblest eller utslett
- kvalme eller oppkast
- magesmerter

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Disse kan omfatte:

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- føle seg uvel (kvalme) eller bli dårlig (kaste opp).
- muskelsmerter
- leddsmerter
- ømhet eller smerter på injeksjonsstedet
- føler deg veldig sliten (utmattelse)
- generell følelse av uvelhet

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- rødhet på injeksjonsstedet
- hevelse på injeksjonsstedet
- feber (> 38 °C)
- smerter eller ubehag i arm, hånd, ben og/eller fot (smerter i ekstremiteten)

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- forstørrede lymfeknuter
- høyt blodtrykk
- kløende hud, utslett eller elveblest
- rødhet i huden
- kløe på injeksjonsstedet
- frysninger

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- varme på injeksjonsstedet

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- alvorlig allergisk reaksjon
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller kribling (parestesi)
- nedsatt følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i slimhinnen utenfor hjertet (perikarditt), som kan resultere i pustevansker, hjertebank eller brystmerter

Melding om bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Inkluder batch/lotnummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du til å gi mer informasjon om sikkerheten ved bruk av denne vaksinen.

5. Hvordan du oppbevarer Nuvaxovid

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Lege, apotek eller sykepleier er ansvarlig for oppbevaring av denne vaksinen og for korrekt destruksjon av eventuell ubrukt vaksine.

Informasjon om oppbevaring, utløpsdato og bruk og håndtering beskrives i avsnittet som er beregnet for helsepersonell på slutten av pakningsvedlegget.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nuvaxovid

- Nuvaxovid inneholder 5 mikrogram SARS-CoV-2 rekombinant spike-protein*, med Matrix-M som adjuvans.

*produsert av rekombinant DNA-teknologi ved bruk av et baculovirus-ekspresjonssystem i en insektcellelinje som er avledet fra Sf9-celler av *Spodoptera frugiperda*-art.

- Matrix-M er inkludert i denne vaksinen som adjuvans. Adjuvantia er stoffer som inngår i visse vaksiner for å akselerere, forbedre og/eller forlenge de beskyttende effektene av vaksinen. Matrix-M adjuvans inneholder Fraksjon-A (42,5 mikrogram) og fraksjon-C (7,5 mikrogram) av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) som inngår i Nuvaxovid er:
 - Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
 - Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
 - dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
 - Natriumklorid
 - Polysorbat 80
 - Kolesterol
 - Fosfatidylkolin (inkludert all-rac- α -tocopherol)
 - Kaliumdihydrogenfosfat
 - Kaliumklorid
 - Natriumhydroksid (for pH-justering)
 - Saltsyre (for pH-justering)
 - Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Nuvaxovid ser ut og innholdet i pakningen

- Dispersjonen er fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende (pH 7,2).

5-dose hetteglass

- 2,5 ml dispersjon til injeksjon i et hetteglass med en gummipropp og et blått vippelukk.
- Pakningsstørrelse: 2 multidosehetteglass eller 10 multidosehetteglass. Hvert hetteglass inneholder 5 doser på 0,5 ml.

10-dose hetteglass

- 5 ml dispersjon i et hetteglass med en gummipropp og et blått vippelukk.
- Pakningsstørrelse: 2 multidosehetteglass eller 10 multidosehetteglass. Hvert hetteglass inneholder 10 doser på 0,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på forskjellige språk.



Eller besøk URL-adressen: [https:// www.NovavaxCovidVaccine.com](https://www.NovavaxCovidVaccine.com)

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Nuvaxovid intramuskulært. Foretrukket injeksjonssted er deltamuskelen i overarmen, som to doser, med 3 ukers mellomrom.

En oppfriskningsdose (booster-dose) med Nuvaxovid kan gis omtrent 3 måneder etter den andre dosen hos personer i alderen 12 år og eldre.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og produksjonsnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Håndteringsinstruksjoner og administrasjon

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Denne vaksinen skal håndteres av helsepersonell ved bruk av aseptiske teknikker for å sikre steriliteten til hver dose.

Klargjøring for bruk

- Vaksinen er klar til bruk.
- Uåpnet vaksine skal bli oppbevart i et kjøleskap (2 °C – 8 °C) og oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.
- Umiddelbart før bruk skal hetteglasset med vaksinen tas ut av esken i kjøleskapet.
- Registrer dato og klokkeslett for kassering på etiketten til hetteglasset. Brukes innen 12 timer ved 2°C til 8°C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) etter første punktering.

Inspiser hetteglasset

- Virvle forsiktig multidosehetteglasset før og mellom opptrekk av hver dose. Skal ikke ristes.
- Hvert multidosehetteglass inneholder en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende dispersjon
- Inspiser innholdet i hetteglasset visuelt for andre synlige partikler og/eller misfarging før administrering. Ikke administrer vaksinen hvis noen av dem er til stede.

Administrer vaksinen

- En ekstra overfylling er inkludert i hvert hetteglass for å sikre at maksimalt 5 doser (hetteglass med 2,5 ml) eller 10 doser (hetteglass med 5 ml) på 0,5 ml hver kan trekkes opp.
- Hver 0,5 ml dose trekkes opp med en steril nål og steril sprøyte. Vaksinen skal administreres ved intramuskulær injeksjon, foretrukket injeksjonssted er deltamuskelen i overarmen.
 - Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.
 - Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Oppbevaring etter første punktering av hetteglass

- Oppbevar det åpnete hetteglasset mellom 2 °C og 8 °C i inntil 12 timer eller ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) i opptil 6 timer etter første punktering.

Kassering

- Kasser denne vaksinen hvis den ikke brukes innen 12 timer ved 2 °C til 8 °C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) etter første punksjon av hetteglasset, se pkt. 6.3.

Destruksjon

- Ikke-anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nuvaxovid XBB.1.5 injeksjonsvæske, dispensjon covid-19-vaksine (rekombinant, adjuvant)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du vaksineres. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se pkt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Nuvaxovid XBB.1.5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Nuvaxovid XBB.1.5
3. Hvordan Nuvaxovid XBB.1.5 gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nuvaxovid XBB.1.5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nuvaxovid XBB.1.5 er og hva det brukes mot

Nuvaxovid XBB.1.5 er en vaksine som brukes til å forebygge covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-viruset.

Nuvaxovid XBB.1.5 gis til personer i alderen 12 år og eldre.

Vaksinen gjør at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og spesialiserte hvite blodceller som virker mot viruset, og gir beskyttelse mot covid-19.

Ingen av innholdstoffene i denne vaksinen kan forårsake covid-19.

2. Hva du må vite før du får Nuvaxovid XBB.1.5

Nuvaxovid XBB.1.5 skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoff(ene) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Nuvaxovid XBB.1.5 dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig eller livstruende allergisk reaksjon etter å ha fått noen annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt Nuvaxovid eller Nuvaxovid XBB.1.5 tidligere,
- du noen gang har besvimt etter en injeksjon,
- har høy feber (over 38 °C) eller alvorlig infeksjon. Du kan imidlertid vaksineres hvis du har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon som en forkjølelse,
- du har blødningsproblemer, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler,

- immunsystemet ditt ikke fungerer som det skal (immunkompromittert) eller du tar legemidler som svekker immunsystemet (som høydose kortikosteroider, immunsuppressiva eller kreftmedisiner).

Det er økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i slimhinnen utenfor hjertet) etter vaksinasjon med Nuvaxovid (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan utvikle seg i løpet av få dager etter vaksinasjon og har primært oppstått innen 14 dager.

Etter vaksinasjon bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, som pustevansker, hjertebank og brystmerter, og oppsøke lege umiddelbart dersom disse skulle oppstå.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Nuvaxovid XBB.1.5.

Som med alle vaksiner, er det ikke sikkert at en enkel dose med Nuvaxovid XBB.1.5 vil gi fullstendig beskyttelse for alle som får den. Det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Barn

Nuvaxovid XBB.1.5 er ikke anbefalt til barn under 12 år. Det er for øyeblikket ingen informasjon tilgjengelig om bruk av Nuvaxovid XBB.1.5 hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Nuvaxovid XBB.1.5

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av Nuvaxovid XBB.1.5 som er angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger), kan midlertidig redusere evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner (for eksempel hvis du føler deg ør eller svimmel, eller hvis du føler deg veldig trøtt).

Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg uvel etter vaksineringsen. Vent til eventuelle virkninger av vaksinen har forsvunnet før du kjører bil eller bruker maskiner.

Nuvaxovid XBB.1.5 inneholder natrium og kalium

Vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfri».

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mikrogram) per dose, og er så godt som «kaliumfri».

3. Hvordan Nuvaxovid XBB.1.5 gis

Personer i alderen 12 år og eldre

Du vil få Nuvaxovid XBB.1.5 som en enkel injeksjonsdose på 0,5 ml.

Hvis du tidligere er vaksinert med en COVID-19-vaksine, skal Nuvaxovid XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen med en COVID-19-vaksine.

Lege, apotek eller sykepleier vil injisere vaksinen i en muskel (intramuskulær injeksjon) i overarmen.

Under og etter hver injeksjon med vaksinen, vil lege, apotek eller sykepleier ha deg under oppsikt i omtrent 15 minutter for å se om du viser tegn på allergisk reaksjon.

Ytterligere doser med (0,5 ml) Nuvaxovid XBB.1.5 kan administreres etter legens skjønn, ved å ta hensyn til din kliniske situasjon, i samsvar med nasjonale retningslinjer.

Immunkompromitterte personer

Hvis du har nedsatt immunsystem, kan ytterligere doser bli administrert i samsvar med nasjonale retningslinjer.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem. De fleste bivirkningene forsvinner innen noen få dager etter at de dukker opp. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom symptomene vedvarer.

Som med andre vaksiner kan du føle smerter eller ubehag på injeksjonsstedet, eller du kan oppleve rødhet og hevelse på dette stedet. Disse reaksjonene forsvinner imidlertid vanligvis i løpet av noen få dager.

Søk **umiddelbart** medisinsk hjelp dersom du opplever noen av følgende tegn og symptomer på allergisk reaksjon:

- føler deg svak eller ør
- endring i hjerterytme
- kortpustethet
- hvesing
- hevelse av lepper, ansikt eller hals;
- elveblest eller utslett
- kvalme eller oppkast
- magesmerter

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Disse kan omfatte:

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- føle seg uvel (kvalme) eller bli dårlig (kaste opp).
- muskelsmerter
- leddsmerter
- ømhet eller smerter på injeksjonsstedet
- føler deg veldig sliten (utmattelse)
- generell følelse av uvelhet

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- rødhet på injeksjonsstedet
- hevelse på injeksjonsstedet
- feber (> 38 °C)
- smerter eller ubehag i arm, hånd, ben og/eller fot (smerter i ekstremiteten)

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- forstørrede lymfeknuter
- høyt blodtrykk
- kløende hud, utslett eller elveblest

- rødhet i huden
- kløe på injeksjonsstedet
- frysninger

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- varme på injeksjonsstedet

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- alvorlig allergisk reaksjon
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller kribling (parestesi)
- nedsatt følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i slimhinnen utenfor hjertet
- (perikarditt), som kan resultere i pustevansker, hjertebank eller brystmerter

Melding om bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Inkluder batch/lotnummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du til å gi mer informasjon om sikkerheten ved bruk av denne vaksinen.

5. Hvordan du oppbevarer Nuvaxovid XBB.1.5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Lege, apotek eller sykepleier er ansvarlig for oppbevaring av denne vaksinen og for korrekt destruksjon av eventuell ubrukt vaksine.

Informasjon om oppbevaring, utløpsdato og bruk og håndtering beskrives i avsnittet som er beregnet for helsepersonell på slutten av pakningsvedlegget.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nuvaxovid XBB.1.5

- Nuvaxovid XBB.1.5 inneholder 5 mikrogram SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) rekombinant spike-protein*, med Matrix-M som adjuvans.

*produsert av rekombinant DNA-teknologi ved bruk av et baculovirus-ekspresjonssystem i en insektcellelinje som er avledet fra Sf9-celler av *Spodoptera frugiperda*-art.

- Matrix-M er inkludert i denne vaksinen som adjuvans. Adjuvantia er stoffer som inngår i visse vaksiner for å akselerere, forbedre og/eller forleng de beskyttende effektene av vaksinen. Matrix-M adjuvans inneholder Fraksjon-A (42,5 mikrogram) og fraksjon-C (7,5 mikrogram) av *Quillaja saponaria* Molina-ekstrakt.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) som inngår i Nuvaxovid XBB.1.5 er:
 - Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
 - Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
 - dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
 - Natriumklorid
 - Polysorbat 80
 - Kolesterol
 - Fosfatidylkolin (inkludert all-rac- α -tocopherol)

- Kaliumdihydrogenfosfat
- Kaliumklorid
- Natriumhydroksid (for pH-justering)
- Saltsyre (for pH-justering)
- Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Nuvaxovid XBB.1.5 ser ut og innholdet i pakningen

- Dispersjonen er fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende (pH 7,2).

5-dose hetteglass

- 2,5 ml dispersjon til injeksjon i et hetteglass med en gummipropp og et blått vippelukk.
- Pakningsstørrelse: 2 multidosehetteglass eller 10 multidosehetteglass. Hvert hetteglass inneholder 5 doser på 0,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på forskjellige språk.



Eller besøk URL-adressen: [https:// www.NovavaxCovidVaccine.com](https://www.NovavaxCovidVaccine.com)

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Nuvaxovid XBB.1.5 intramuskulært. Foretrukket injeksjonssted er deltamuskelen i overarmen, som en enkeltdose.

For personer som tidligere er vaksinert med en COVID-19-vaksine, skal Nuvaxovid XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen med en COVID-19-vaksine.

Ytterligere doser kan administreres til alvorlig immunkompromitterte personer i samsvar med nasjonale retningslinjer.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navnet og produksjonsnummeret til det administrerte legemidlet protokollføres.

Håndteringsinstruksjoner og administrasjon

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Denne vaksinen skal håndteres av helsepersonell ved bruk av aseptiske teknikker for å sikre steriliteten til hver dose.

Klargjøring for bruk

- Vaksinen er klar til bruk.
- Uåpnet vaksine skal bli oppbevart i et kjøleskap (2 °C – 8 °C) og oppbevares i ytteresken for å beskytte mot lys.
- Umiddelbart før bruk skal hetteglasset med vaksinen tas ut av esken i kjøleskapet.
- Registrer dato og klokkeslett for kassering på etiketten til hetteglasset. Brukes innen 12 timer ved 2°C til 8°C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) etter første punktering.

Inspiser hetteglasset

- Virvle forsiktig multidosehetteglasset før og mellom opptrekk av hver dose. Skal ikke ristes.
- Hvert multidosehetteglass inneholder en fargeløs til svakt gul, klar til svakt opaliserende dispersjon
- Inspiser innholdet i hetteglasset visuelt for andre synlige partikler og/eller misfarging før administrering. Ikke administrer vaksinen hvis noen av dem er til stede.

Administrer vaksinen

- En ekstra overfylling er inkludert i hvert hetteglass for å sikre at maksimalt 5 doser (hetteglass med 2,5 ml) på 0,5 ml hver kan trekkes opp.
- Hver 0,5 ml dose trekkes opp med en steril nål og steril sprøyte. Vaksinen skal administreres ved intramuskulær injeksjon, foretrukket injeksjonssted er deltamuskelen i overarmen.
- Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Oppbevaring etter første punktering av hetteglass

- Oppbevar det åpnete hetteglasset mellom 2 °C og 8 °C i inntil 12 timer eller ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) i opptil 6 timer etter første punktering.

Kassering

- Kasser denne vaksinen hvis den ikke brukes innen 12 timer ved 2 °C til 8 °C eller 6 timer ved romtemperatur (maksimalt 25 °C) etter første punksjon av hetteglasset, se pkt. 6.3.

Destruksjon

- Ikke-anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.