

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

## 1. HEITI LYFS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrógrömm/50 míkrógrömm)/ml stungulyf, ördreifa  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu  
 COVID-19 mRNA bóluefni

## 2. INNIHALDSLÝSING

Tafla 1. Innihaldslýsing Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Styrkleiki	Ílát	Skammtur	Innihaldslýsing skammts
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrógrömm/50 míkrógrömm)/ml stungulyf, ördreifa	Fjölskammta 2,5 ml hettuglas (blátt smellulok)	5 skammtar sem eru 0,5 ml hver eða 10 skammtar sem eru 0,25 ml hver	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 25 míkrógrömm af elasómeran og 25 míkrógrömm af imelasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
	Fjölskammta 5 ml hettuglas (blátt smellulok)	10 skammtar sem eru 0,5 ml hver eða 20 skammtar sem eru 0,25 ml hver	Einn skammtur (0,25 ml) inniheldur 12,5 míkrógrömm af elasómeran og 12,5 míkrógrömm af imelasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa	Stakskammta 0,5 ml hettuglas (blátt smellulok)	1 skammtur með 0,5 ml  Eingöngu einnota.	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 25 míkrógrömm af elasómeran og 25 míkrógrömm af imelasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrógrömm/25 míkrógrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu	Áfyllt sprautu	1 skammtur með 0,5 ml  Eingöngu einnota.	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 25 míkrógrömm af elasómeran og 25 míkrógrömm af imelasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).

Elasomeran er einþátta mRNA (messenger RNA) með hettu á 5' endanum, sem myndað er með frumulausri *in vitro* umritun úr samsvarandi DNA-sniðmátum, sem kóðar fyrir stöðugt gaddaprótein (S) SARS-CoV-2 veirunnar (af fyrstu gerð).

Imelasomeran er einþátta mRNA (messenger RNA) með hettu á 5' endanum, sem myndað er með frumulausri *in vitro* umritun úr samsvarandi DNA-sniðmátum, sem kóðar fyrir stöðugt gaddaprótein (S) SARS-CoV-2 veirunnar (Omicron BA.1).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### **3. LYFJAFORM**

Stungulyf, ördreifa  
Hvít til beinhvít ördreifa (pH: 7,0–8,0).

### **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

#### **4.1 Ábendingar**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er ætlað til virkrar bólusetningar gegn COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 veirunnar hjá einstaklingum á aldrinum 6 ára og eldri sem hafa fengið a.m.k. grunnbólusetningu gegn COVID-19 (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Notkun bóluefnisins skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

#### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

##### Skammtar

##### *Einstaklingar 12 ára og eldri*

Skammtur Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er 0,5 ml gefinn í vöðva.

##### *Börn 6 ára til og með 11 ára*

Skammtur Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er 0,25 ml gefinn í vöðva.

Minnst 3 mánuðir skulu líða milli gjafar Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og síðasta skammts COVID-19 bóluefnis.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er eingöngu ætlað þeim sem hafa fengið a.m.k. grunnbólusetningu gegn COVID-19.

Nánari upplýsingar um grunnbólusetningu hjá 6 ára og eldri eru í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Spikevax 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifu.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum sem eru  $\geq 65$  ára.

##### Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið í vöðva. Ákjósanlegasti stungustaðurinn er axlarvöðvi.

Lyfið má hvorki gefa í æð, undir húð né í húð.

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

Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en bóluefnið er gefið eru tilgreindar í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þíðingu, meðhöndlun og förgun bóluefnisins.

### **4.3 Frábendingar**

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

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

#### Ofnæmi og bráðaofnæmi

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmi hjá einstaklingum sem hafa fengið Spikevax (af fyrstu gerð). Viðeigandi lækni meðferð og -eftirlit skal ávallt vera tiltækt vegna mögulegra bráðaofnæmisviðbragða eftir gjöf bóluefnisins.

Náið eftirlit í a.m.k. 15 mínútur er ráðlagt eftir gjöf bóluefnisins. Ekki skal gefa síðari skammta Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 þeim einstaklingum sem fengu bráðaofnæmi við fyrri skammt Spikevax (af fyrstu gerð).

#### Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hætta er á hjartavöðvabólgu (myocarditis) og gollurshússbólgu (pericarditis) eftir bólusetningu með Spikevax.

Þessi veikindi geta komið í ljós innan nokkurra daga eftir bólusetningu og hafa aðallega komið fyrir innan 14 daga. Veikindin hafa oftast sést hjá yngri karlmönnum og oftast eftir annan skammtinn heldur en fyrsta skammtinn (sjá kafla 4.8).

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að bati náist í flestum tilfellum. Í sumum tilfellum var þörf á gjörgæslustuðningi og banvæn tilfelli hafa komið fram.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu.

Bólusetting einstaklingum skal leiðbeint að leita tafarlaust til læknis ef þeir fá einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu, svo sem (bráðan og þrálátan) brjóstverk, mæði eða hjartsláttarótt í kjölfar bólusetningar.

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

#### Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, þ.m.t. æða- og skreyjuviðbragð (yfirlíð), oföndun og streitutengd viðbrögð, geta komið fram við bólusetningu sem sálræn viðbrögð við nálarstungu. Mikilvægt er að varúðarráðstafanir séu gerðar til að koma í veg fyrir meiðsli vegna yfirlíðs.

## Samhliða veikindi

Bólusetningu skal fresta hjá einstaklingum með bráð alvarleg veikindi með sótthita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að fresta bólusetningu vegna minniháttar sýkingar og/eða vægs hita.

## Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og á við um aðrar inndælingar í vöðva skal gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum sem eru á meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með blóðflagnafæð eða blóðstorkusjúkdóm (svo sem dreyrasyki), vegna þess að blæðingar eða marblettir geta komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

## Háræðalekaheilkenni (capillary leak syndrome, CLS) sem blossar upp

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli háráðalekaheilkennis sem blossar upp fyrstu dagana eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð). Heilbrigðisstarfsmenn skulu þekkja teikn og einkenni háráðalekaheilkennis til að geta tafarlaust greint og meðhöndlað ástandið. Hjá einstaklingum með sögu um háráðalekaheilkenni skal skipuleggja bólusetningu í samráði við viðeigandi sérfræðilækna.

## Ónæmisbældir einstaklingar

Verkun bóluefnisins hjá ónæmisbældum einstaklingum hefur ekki verið metin, þar með talið hjá þeim sem eru á ónæmisbælandi meðferð, og gæti verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum.

Ráðleggingar um að íhuga þriðja skammt hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.2) eru byggðar á takmörkuðum mótetnamælingum hjá sjúklingum sem eru ónæmisbældir eftir ígræðslu fastalíffæris (solid organ transplantation).

## Ending bólusetningar

Tíminn sem bóluefnið ver bólusetta einstaklinga er óþekktur og enn verið að meta hann með áframhaldandi klínískum rannsóknum.

## Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að bólusetning með Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 muni verja alla sem fá bóluefnið.

## Hjálparefni með þekktu verkun

### *Natríum*

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

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Samhliðagjöf Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og annarra bóluefna hefur ekki verið rannsökuð.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi enn sem komið er um notkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 á meðgöngu.

Umtalsverðar upplýsingar úr áhorfsrannsóknnum (observational data) um þungaðar konur sem bólusettar voru með Spikevax (af fyrstu gerð) á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hafa þó ekki sýnt aukningu á óæskilegum útkomum meðgangna. Þrátt fyrir að upplýsingar um útkomur úr meðgöngum eftir bólusetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu séu enn takmarkaðar hefur ekki orðið vart við aukna hættu á fósturláti. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Þar sem munur á bóluefnum takmarkast við röð gaddapróteins og enginn klínískt marktækur munur er á aukaverkanabyrði bóluefnisins má nota Spikevax bivalent Original/ Omicron BA. 1 á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi enn sem komið er um notkun Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 meðan á brjóstgjöf stendur.

Ekki er þó búist við neinum áhrifum á nýbura/ungabörn á brjósti vegna þess að heildarútsætning bólefnsins hjá konum með barn á brjósti er óveruleg. Upplýsingar úr áhorfsrannsóknnum um konur sem höfðu barn á brjósti eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð) hafa ekki sýnt fram á hættu á aukaverkunum hjá nýburum/ungbörnum á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega fá Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 geta samt sem áður haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

#### *Fullorðnir*

Öryggi Spikevax (af fyrstu gerð) var metið í 3. stigs, blindaðri (observer-blind), slembaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem stendur yfir í Bandaríkjunum með 30.351 þátttakendum 18 ára og eldri. Rannsóknarþýðið fékk a.m.k. einn skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=15.185) eða lyfleysu (n=15.166) (NCT04470427). Við bólusetningu var meðalaldur 52 ár (á bilinu 18-95 ár). 22.831 (75,2%) þátttakandi var 18-64 ára og 7.520 (24,8%) voru 65 ára og eldri.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru verkur á stungustað (92%), þreyta (70%), höfuðverkur (64,7%), vöðvaverkir (61,5%), liðverkir (46,4%), kuldaþrollur (45,4%), ógleði/uppköst (23%), bólga/eymsli í handarkrika (19,8%), hiti (15,5%), bólga á stungustað (14,7%) og roði (10%). Aukaverkanirnar voru í flestum tilfellum vægar eða í meðallagi og hurfu nokkrum dögum eftir bólusetningu. Tíðni viðbragða sem flokkast undir aukaverkanabyrði bóluefnisins (reactogenicity) var örlítið lægri hjá eldri þátttakendum.

Í heild komu sumar aukaverkanir oftast fyrir hjá yngri aldurshópum: tíðni bólgu/eymsla í handarkrika, þreytu, höfuðverks, vöðvaverkja, liðverkja, kuldaþrolls, ógleði/uppkasta og hita var hærri hjá fullorðnum á aldrinum 18 til <65 ára en hjá einstaklingum 65 ára og eldri. Staðbundnar og altækar aukaverkanir voru oftast tilkynntar eftir skammt 2 en eftir skammt 1.

#### *Unglingar 12 til og með 17 ára*

Öryggisupplýsingum fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) hjá unglíngum var safnað í fjölþættri 2./3. stigs, blindaðri (observer-blind), slembaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem stendur yfir í

Bandaríkjunum. Fyrsti hluti rannsóknarinnar náði til 3.726 þátttakenda á aldrinum 12 ára til og með 17 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=2.486) eða lyfleysu (n=1.240) (NCT04649151). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð hjá þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar hjá unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára voru verkir á stungustað (97%), höfuðverkur (78%), þreyta (75%), vöðvaverkir (54%), kuldahrollur (49%), bólga/eymsli í handarkrika (35%), liðverkir (35%), ógleði/uppköst (29%), bólga á stungustað (28%), roði á stungustað (26%) og hiti (14%).

Rannsókninni var síðan breytt í opna 2./3. stigs rannsókn þar sem 1.346 þátttakendur á aldrinum 12 ára til og með 17 ára fengu örvunarskammt af Spikevax a.m.k. 5 mánuðum eftir 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Engar viðbótaraukaverkanir komu fram í opnum hluta rannsóknarinnar.

#### *Börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára*

Öryggisupplýsingum fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) hjá börnum var safnað í yfirstandandi tvíþættri 2./3. stigs, blindaðri, slembaðri rannsókn sem fer fram í Bandaríkjunum og Kanada (NCT04796896). Hluti 1 er opinn áfangi rannsóknarinnar til að meta öryggi, val á skömmtum og ónæmissvörun og tók til 380 þátttakenda á aldrinum 6 ára til og með 11 ára sem fengu a.m.k. 1 skammt (0,25 ml) af Spikevax (af fyrstu gerð). Hluti 2 er áfangi rannsóknarinnar þar sem gerður er samanburður við lyfleysu til að meta öryggi og tók til 4.016 þátttakenda á aldrinum 6 ára til og með 11 ára sem fengu a.m.k. einn skammt (0,25 ml) af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=3.012) eða lyfleysu (n=1.004). Enginn þátttakandi í 1. hluta tók þátt í 2. hluta. Lýðfræðileg einkenni voru svipuð hjá þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar hjá þátttakendum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára eftir grunnbólusetninguna (í hluta 2) voru verkir á stungustað (98,4%), þreyta (73,1%), höfuðverkur (62,1%), vöðvaverkir (35,3%), kuldahrollur (34,6%), ógleði/uppköst (29,3%), bólga/eymsli í handarkrika (27,0%), hiti (25,7%), roði á stungustað (24,0%), bólga á stungustað (22,3%) og liðverkir (21,3%).

Rannsóknaráætluninni var breytt til þess að hún fæli í sér í sér opinn fasa með örvunarskammtinum sem náði til 1.294 þátttakenda 6 ára til og með 11 ára sem fengu örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð) a.m.k. 6 mánuðum eftir 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Engar viðbótaraukaverkanir komu fram í opnum hluta rannsóknarinnar.

#### *Börn á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára*

Í yfirstandandi annars/þriðja stigs slembaðri, blindaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem fer fram í Bandaríkjunum og Kanada var lagt mat á öryggi, þol, aukaverkanabyrði bóluefnisins og virkni Spikevax (af fyrstu gerð). Í rannsókninni voru 10.390 þátttakendur 6 mánaða til og með 11 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (n=7.798) eða lyfleysu (n=2.592).

Í rannsókninni var börnum raðað í þrjá aldurshópa: 6 ára til og með 11 ára; 2 ára til og með 5 ára og 6 mánaða til og með 23 mánaða. Þessi rannsókn á börnum tók til 6 þátttakenda 6 mánaða til og með 5 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=4.791) eða lyfleysu (n=1.597). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð hjá þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu.

Í þessari klínísku rannsókn voru aukaverkanirnar hjá þátttakendum á aldrinum 6 mánaða til og með 23 mánaða eftir grunnbólusetninguna skapstyggið/grátur (81,5%), verkur á stungustað (56,2%), syfja (51,1%), lystarleysi (45,7%), hiti (21,8%), bólga á stungustað (18,4%), roði á stungustað (17,9%), og bólga/eymsli í handarkrika (12,2%).

Aukaverkanir hjá þátttakendum á aldrinum 24 til og með 36 mánaða eftir grunnbólusetninguna voru verkur á stungustað (76,8%), skapstyggið/grátur (71,0%), syfja (49,7%), lystarleysi (42,4%), hiti (26,1%), roði á stungustað (17,9%), bólga á stungustað (15,7%) og bólga/eymsli í handarkrika (11,5%).

Aukaverkanir hjá þátttakendum á aldrinum 37 mánaða til og með 5 ára eftir grunnbólusetninguna voru verkur á stungustað (83,8%), þreyta (61,9%), höfuðverkur (22,9%), vöðvaverkur (22,1%), hiti (20,9%), kuldahrollur (16,8%), ógleði/uppköst (15,2%), bólga/eymsli í handarkrika (14,3%), liðverkur (12,8%), roði á stungustað (9,5%) og bólga á stungustað (8,2%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upplýsingar um öryggi byggjast á gögnum úr nokkrum klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu:

- 30.351 fullorðinn einstaklingur  $\geq 18$  ára
- 3.726 unglingar á aldrinum 12 ára til og með 17 ára
- 4.002 börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára
- 6.388 börn á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára
- og reynsla eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst (tafla 2).

### **Tafla 2. Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á Spikevax (af fyrstu gerð) og reynslu eftir markaðssetningu hjá börnum og einstaklingum 6 mánaða og eldri**

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
<b>Blóð og eitlar</b>	Mjög algengar	Eitlastækkun*
<b>Ónæmiskerfi</b>	Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmi Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring</b>	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst†
<b>Geðræn vandamál</b>	Mjög algengar	Skapstyggið/grátur†
<b>Taugakerfi</b>	Mjög algengar	Höfuðverkur Syfja†
	Sjaldgæfar	Sundl
	Mjög sjaldgæfar	Bráð úttaugalömun í andliti‡ Minnkað snertinæmi Náladofi
<b>Hjarta</b>	Koma örsjaldan fyrir	Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
<b>Meltingarfæri</b>	Mjög algengar	Ógleði/uppköst
	Algengar	Niðurgangur
	Sjaldgæfar	Kviðverkir§
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
	Sjaldgæfar	Ofsakláði¶
	Tíðni ekki þekkt	Regnbogaroði Eðlisrænn (mechanical) ofsakláði
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	Mjög algengar	Vöðvaverkir Liðverkir
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	Tíðni ekki þekkt	Miklar tíðablæðingar#
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Mjög algengar	Verkur á stungustað Þreyta

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
		Kuldahrollur Sóttthiti Bólga á stungustað Roði á stungustað
	Algengar	Ofsakláði á stungustað Útbrot á stungustað Síðkomin viðbrögð á stungustað♣
	Sjaldgæfar	Kláði á stungustað
	Mjög sjaldgæfar	Andlitsbólga♥
	Tíðni ekki þekkt	Mikil bólga í bólusettingu útlim

\*Eitlastækkun kom fyrir í handarkrika þeim megin sem stungustaður var á. Í sumum tilfellum náði þetta til annarra eitla (t.d. eitla í hálsi, eitla ofan við viðbein).

† Kom fram hjá börnum (6 mánaða til 5 ára).

‡ Meðan á eftirfylgni með tilliti til öryggis stóð var tilkynnt um bráða úttaugalömun í andliti (eða lömun) hjá þremur þátttakendum í Spikevax- (af fyrstu gerð) hópnum og einum þátttakanda í lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk bóluefnið komu tilfellin upp 22, 28 og 32 dögum eftir skammt 2.

§ Kviðverkir komu fram hjá börnum (6 ára til 11 ára): 0,2% í Spikevax- (af fyrstu gerð) hópnum og 0% í lyfleysuhópnum.

¶ Ofsakláði hefur komið fram annaðhvort mjög skyndilega (innan nokkurra daga frá bólusetningu) eða síðkominn (allt að u.þ.b. tveimur vikum eftir bólusetningu).

# Flest tilvik virtust ekki vera alvarleg og voru skammvinn.

♣ Miðgildi tímans fram að tilkomu tilfella var 9 dagar eftir fyrri inndælinguna og 11 dagar eftir síðari inndælinguna. Miðgildi tímalengdar var 4 dagar eftir fyrri inndælinguna og 4 dagar eftir síðari inndælinguna.

♥ Tilkynnt var um tvö alvarleg tilfelli bólgu í andliti hjá bólusettingu einstaklingum sem höfðu sögu um inndælingu húðfyllingarefna. Tilkoma bólgu var tilkynnt á 1. og 3. degi miðað við bólusetningardag.

Aukaverkanabyrði bóluefnisins og öryggissnið hjá 343 einstaklingum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og höfðu greinst sermíjækvæðir fyrir SARS-CoV-2 í upphafi rannsóknarinnar voru svipuð og hjá einstaklingum sem voru sermineikvæðir fyrir SARS-CoV-2 í upphafi.

#### *Fullorðnir (örvunarskammtur)*

Verið er að meta öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax (af fyrstu gerð) í yfirstandandi 2. stigs, slembaðri, blindaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu til að staðfesta skammta hjá þátttakendum sem eru 18 ára og eldri (NCT04405076). Í rannsókninni fengu 198 þátttakendur tvo skammta (0,5 ml, 100 míkrógrömm með eins mánaðar millibili) af Spikevax (af fyrstu gerð) grunnbólusetningu. Í opnum hluta þessarar rannsóknar fengu 167 þessara þátttakenda stakan örvunarskammt (0,25 ml, 50 míkrógrömm) a.m.k. 6 mánuðum eftir 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Aukaverkanamynstrið sem kom fram eftir örvunarskammtinn (0,25 ml, 50 míkrógrömm) var svipað og eftir 2. skammt grunnbólusetningarinnar.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (örvunarskammtur)*

Verið er að meta öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og ónæmissvörun við örvunarskammti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 í yfirstandandi 2./3. stigs opinni rannsókn með þátttakendum á aldrinum 18 ára og eldri (mRNA-1273-P205). Í rannsókninni fengu 437 þátttakendur 50 míkrógramma örvunarskammt af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og 377 þátttakendur fengu 50 míkrógramma örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð).

Aukaverkanabyrði Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 var svipuð og eftir Spikevax (af fyrstu gerð) örvunarskammt sem var gefinn sem 2. örvunarskammtur. Tíðni aukaverkana eftir bólusetningu með Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 voru einnig svipaðar eða minni en eftir 1. örvunarskammt Spikevax (af fyrstu gerð) (50 míkrógrömm) og miðað við 2. skammt af Spikevax (af fyrstu gerð) grunnbólusetningu (100 míkrógrömm). Öryggi Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (miðgildi eftirfylgni 113 dagar) var svipað öryggi Spikevax (af fyrstu gerð) (miðgildi eftirfylgni 127 dagar).

#### Lýsing á völdum aukaverkunum



### *Hjartavöðvabólga*

Aukin hættu á hjartavöðvabólgu eftir bólusetningu með Spikevax (af fyrstu gerð) er mest hjá ungum karlmönnum (sjá kafla 4.4).

Þessi aukna hættu hjá ungum karlmönnum eftir 2. bólusetningarskammtinn af Spikevax (af fyrstu gerð) hefur verið rannsökuð í tveimur stórum evrópskum lyfjafaraldsfræðilegum rannsóknum. Önnur rannsóknin sýndi að á 7 daga tímabili eftir 2. skammtinn voru um 1,316 (95% CI: 1,299; 1,333) viðbótartilvik hjartavöðvabólgu hjá 12-29 ára karlmönnum á hverja 10.000 samanborið við einstaklinga sem ekki fengu lyfið. Í annarri rannsókn voru 1,88 (95% CI: 0,956; 2,804) viðbótartilvik hjartavöðvabólgu hjá 16-24 ára karlmönnum, á 28 daga tímabili eftir 2. skammtinn, á hverja 10.000 samanborið við einstaklinga sem ekki fengu lyfið.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig: til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is), og láta lotunúmer fylgja ef mögulegt er.

## **4.9 Ofskömmun**

Ef ofskömmun á sér stað er mælt með eftirliti með lífsmörkum og hugsanlega að veita meðferð samkvæmt einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, COVID-19 bóluefni, ATC-flokkur: J07BN01

### Verkunarháttur

Spikevax (elasomeran) og Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (elasomeran/imelasomeran) innihalda bæði mRNA sem hjúpað er í fitunanóagnir. mRNA kóðar fyrir SARS-CoV-2 gaddapróteini í fullri lengd, sem umbreytt er með tveimur prólínútskiptingum á sjöföldu endurtekningunni (heptad repeat) innan hneppis 1 (S-2P) svo gaddapróteinið verði stöðugt í réttri lögun fyrir samruna. Eftir inndælingu í vöðva taka frumur og dren-eitlarnir á stungustaðnum upp fitunanóagninar, sem flytja mRNA-röðina skilvirkt inn í frumurnar, til þýðingar yfir í veiruprótein. Aðborið mRNA fer hvorki inn í frumukjarnann né víxlverkar við genamengið, er ekki eftirmyndandi og er tjáð tímabundið, aðallega af angafrumum og *subcapsular sinus* átfrumum. Frumur ónæmiskerfisins bera kennsl á tjáða, himnubundna gaddapróteinið SARS-CoV-2 sem utanaðkomandi mótefnavaka. Þetta kallar fram svar bæði T- og B-frumna til myndunar hlutleysandi mótefna sem geta stuðlað að vörn gegn COVID-19.

### Verkun

*Ónæmissvörin hjá fullorðnum – eftir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 örvunarskammt (0,5 ml, 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm)*

Verið er að meta öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og ónæmissvörin við örvunarskammti Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 í yfirstandandi 2./3. stigs opinni rannsókn með þátttakendum á aldrinum 18 ára og eldri (mRNA-1273-P205). Í rannsókninni fengu 437 þátttakendur 50 míkrogramma örvunarskammt af Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og 377 þátttakendur fengu 50 míkrogramma örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð).

Í rannsókn P205, hluta G, var lagt mat á öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og ónæmissvörin Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 þegar það var gefið sem seinni örvunarskammtur

fullorðnum sem höfðu fengið 2 skammta af Spikevax (af fyrstu gerð) (100 míkrogrömm) sem grunnbólusetningu og örvunarskammt af Spikevax (af fyrstu gerð) (50 míkrogrömm) minnst 3 mánuðum fyrir þátttöku í rannsókninni. Í P205, hluta F, fengu þátttakendur í rannsókninni Spikevax (af fyrstu gerð) (50 míkrogrömm) sem seinni örvunarskammt og hluta F hópurinn gegnir hlutverki viðmiðunarhóps í rannsókninni (ekki sambærilegur) fyrir hluta G í samanburði á örvunarbóluefnunum tveimur, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og Spikevax (af fyrstu gerð) þegar þau eru gefin sem seinni örvunarskammtur.

Í rannsókninni var frumgreining á ónæmissvörun byggð á ónæmissvörunarhóp sem samanstóð af þátttakendum án vísbendinga um SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf (fyrir örvunarskammt). Í frumgreiningunni var mat á margfeldismeðaltal títra (GMT) fyrir hlutleysandi mótefni upprunalegs SARS-CoV-2 og samsvarandi 95% CI 6.422,3 (5.990,1; 6.885,7) 28 dögum eftir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 örvunarskammt og 5.286,6 (4.887,1; 5.718,9) eftir Spikevax (af fyrstu gerð) örvunarskammt. Þessi GMT gefa til kynna hlutfallið milli svörunar Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 miðað við Spikevax (af fyrstu gerð) gegn upphaflega SARS-CoV-2 (D614G) stofninum. GMR (97,5% CI) var 1,22 (1,08; 1,37), sem nær fyrirfram skilgreindum viðmiðum að vera ekki lakara (lægri mörk 97,5% CI  $\geq 0,67$ ).

Áætlað GMT fyrir hlutleysandi mótefni á degi 29 gagnvart ómíkrón, BA.1 var 2.479,9 (2.264,5; 2.715,8) fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 og 1.421,2 (1.283,0; 1.574,4) fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) hópa sem fengu örvunarskammt, og GMR (97,5% CI) var 1,75 (1,49; 2,04), sem náði fyrirfram skilgreindum viðmiðum fyrir yfirburði (lægri mörk fyrir CI >1).

#### *Þriggja mánaða ending mótefna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 örvunarbóluefnis gegn COVID-19*

Þátttakendum í rannsókn P205 hluta G var raðað til þess að fá 50 míkrogrömm af Spikevax (af fyrstu gerð) (n=376) eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n=437) sem seinni örvunarskammt. Hjá þátttakendum sem höfðu ekki fengið neitt tilvik af SARS-CoV-2 smiti fyrir gjöf örvunarskammts kallaði Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 fram hlutleysandi mótefnatíttra (mælt GMT) Omicron-BA.1 sem var töluvert hærri (964,4 [834,4; 1.114,7]) en fyrir Spikevax (af fyrstu gerð) (624,2 [533,1; 730,9]) og svipað hjá örvunarbóluefnum gegn upphaflega SARS-CoV-2 stofninum eftir þrjú mánuði.

#### *Verkun hjá fullorðnum*

Rannsóknin hjá fullorðnum var slembuð, 3. stigs, blinduð, klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu (NCT04470427) sem útilokaði einstaklinga sem voru ónæmisbældir eða höfðu fengið ónæmisbælandi meðferð innan sex mánaða, en einnig voru þungaðar konur og þeir sem höfðu þekkt sögu um SARS-CoV-2 útilokaðir frá þátttöku. Þátttakendur með HIV-sjúkdóm sem var í jafnvægi voru ekki útilokaðir. Bóluefni gegn influensu mátti gefa 14 dögum fyrir eða 14 dögum eftir skammt Spikevax (af fyrstu gerð). A.m.k. þrír mánuðir þurftu að líða frá gjöf blóð-/plasmalyfs eða ónæmisglóbúlíns til að heimilt væri að taka þátt í rannsókninni og fá annaðhvort lyfleysu eða Spikevax (af fyrstu gerð).

Alls var fylgst með 30.351 einstaklingi og var miðgildi eftirfylgninnar 92 dagar (á bilinu: 1-122) með tilliti til hvort þeir fengu COVID-19 sjúkdóminn.

Þýðið fyrir greiningu aðalverkunar (nefnt „hópur samkvæmt rannsóknaráætlun“ (Per Protocol Set eða PPS)) náði til 28.207 einstaklinga sem fengu annaðhvort Spikevax (af fyrstu gerð) (n=14.134) eða lyfleysu (n=14.073) með neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf. Í rannsóknarþýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS) voru 47,4% konur, 52,6% karlar, 79,5% hvítir, 9,7% Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, 4,6% af asískum uppruna og 6,2% voru af öðrum uppruna. 19,7% þýðisins voru af rómansk-amerískum uppruna. Miðgildi aldurs var 53 ár (á bilinu: 18-94). Að því er varðaði 2. skammtinn (sem áætlaður var á degi 29) var heimilað að rannsóknin tæki til lyfjagjafartímabilsins -7 til +14 dagar. 98% bólusettra fengu 2. skammtinn 25-35 dögum eftir 1. skammt (sem samsvarar -3 til +7 dögum í kringum 28 daga tímaviðmiðið).

COVID-19 tilfelli voru staðfest með RT PCR prófi (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT PCR) og af klínískri úrskurðarnefnd. Heildarverkun bóluefnisins í heild og eftir lykildurshópum kemur fram í töflu 3.

**Tafla 3. Greining aðalverkunar bóluefnisins: staðfest COVID-19<sup>#</sup> óháð alvarleika sem kemur fram 14 dögum eftir 2. skammt – PPS**

Aldurs- hópur (ár)	Spikevax (af fyrstu gerð)			Lyfleysa			% verkunar bóluefnis (95% CI)*
	Pátt- takendur N	COVID- 19 tilfelli n	Tíðni COVID-19 tilfella á hver 1.000 einstaklingsár	Pátt- takendur N	COVID- 19 tilfelli n	Tíðni COVID- 19 tilfella á hver 1.000 einstaklingsár	
Í heild (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)**
18 til <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)
≥65 til <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9; 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

# COVID-19: COVID-19 með einkennum sem þurfti að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og vera með a.m.k. 2 altæk einkenni eða 1 einkenni í öndunarfærum. Tilfelli sem komu fram 14 dögum eftir 2. skammtinn.

\* Verkun bóluefnis og 95% öryggisbil (CI) á grundvelli lagskipts Cox-líkans fyrir áhættuhlutfall

\*\* CI var ekki leiðrétt fyrir margfeldni (multiplicity). Tölfræðigreiningar sem voru leiðréttar fyrir margfeldni voru gerðar í milligreiningu, sem byggðist á færri tilfellum COVID-19, sem ekki er greint frá hér.

Af öllum þátttakendum í PPS var ekki tilkynnt um nein alvarleg COVID-19 tilfelli í bóluefnahópnum, samanborið við 30 tilfelli af 185 (16%) sem greint var frá í lyfleysuhópnum. Af þeim 30 þátttakendum sem fengu alvarlegan sjúkdóm voru 9 lagðir inn á sjúkrahús og þar af 2 lagðir inn á gjörgæsludeild. Meirihluti alvarlegra tilfella uppfylltu aðeins viðmið súrefnismettunar (SpO2) fyrir alvarlega sjúkdóma (≤93% við venjulegt andrúmsloft).

Verkun Spikevax (af fyrstu gerð) sem bóluefnis til að koma í veg fyrir COVID-19, burtséð frá fyrri SARS-CoV-2 sýkingu (sem ákvörðuð var með mótefnamælingu og nefkoksstroki við upphaf rannsóknar) 14 dögum eftir skammt 2 var 93,6% (95% CI: 88,6%; 96,5).

Einnig sýndu undirhópagreiningar á aðalverkunarendapunktinum fram á svipaða verkun milli kynja og þjóðernishópa og hjá þátttakendum með samhlíða sjúkdóma tengda aukinni áhættu á alvarlegu tilfelli COVID-19.

#### *Ónæmissvörin hjá fullorðnum – eftir örvunarskammt (0,25 ml, 50 míkrogrömm)*

Verið er að meta öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og ónæmissvörin við örvunarskammti af Spikevax (af fyrstu gerð) í yfirstandandi 2. stigs, slembaðri, blindaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu til að staðfesta skammta hjá þátttakendum sem eru 18 ára og eldri (NCT04405076). Í rannsókninni fengu 198 þátttakendur tvo skammta (0,5 ml, 100 míkrogrömm með eins mánaðar millibili) af Spikevax (af fyrstu gerð) sem grunnbólusetningu. Í opnum hluta þessarar rannsóknar fengu 149 þessara þátttakenda (hópur samkvæmt rannsóknaráætlun) stakan örvunarskammt (0,25 ml; 50 míkrogrömm) a.m.k. 6 mánuðum eftir að hafa fengið 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Stakur örvunarskammtur (0,25 ml; 50 míkrogrömm) reyndist skila hækkun margfeldis meðaltals (geometric mean fold rise (GMFR)) hlutleysandi mótefna sem nam 12,99 (95% CI: 11,04; 15,29) frá því fyrir örvunarskammt samanborið við 28 dögum eftir örvunarskammtinn. Hækkun margfeldis meðaltals (GMFR) hlutleysandi mótefna var 1,53 (95% CI: 1,32; 1,77) 28 dögum eftir skammt 2 (grunnbólusetning) samanborið við 28 dögum eftir örvunarskammtinn.

*Ónæmissvörun við örvunarskammti hjá fullorðnum eftir grunnbólusetningu með öðru COVID-19 bóluefni sem hlotið hefur markaðsleyfi*

Öryggi og ónæmissvörun við ósamstæðum (heterologous) örvunarskammti af Spikevax (af fyrstu gerð) voru metin í rannsókn á vegum sjálfstæðs rannsakanda (investigator-initiated) sem tók til 154 þátttakenda. Lágmarkstími á milli grunnbólusetningar gegn COVID-19 með veirufurjubóluefni eða RNA-byggðu bóluefni og örvunarskammts með Spikevax (af fyrstu gerð) var 12 vikur (á bilinu 12 vikur til 20,9 vikur). Skammturinn sem notaður var til örvunar í þessari rannsókn var 100 míkrogrömm. Hlutleysandi mótefnatítrar sem mældir voru með hlutleysingarprófi sem byggir á gerviveirum (pseudovirus neutralisation assay (PsVNA)) voru metnir á 1. degi fyrir gjöf og á 15. og 29. degi eftir örvunarskammtinn. Sýnt var fram á svörun við örvunarskammtinum óháð grunnbólusetningu.

Aðeins skammtímaupplýsingar um ónæmissvörun liggja fyrir; langtímavernd og -ónæmisminni eru ekki þekkt eins og er.

*Öryggi og ónæmissvörun sjö COVID-19 bóluefna sem þriðja skammts (örvunarskammts) í Bretlandi* COV-BOOST er fjölsetra, slembuð, 2. stigs rannsókn á örvunarbólusetningu með þriðja skammti gegn COVID-19 á vegum sjálfstæðs rannsakanda með undirhópi til að rannsaka ítarlega ónæmisfræðilega þætti. Þátttakendur voru fullorðnir, 30 ára eða eldri, og við góða líkamlega heilsu (vægir eða miðlungsalvarlegir fylgisjúkdómar undir góðri stjórn voru leyfðir) og höfðu fengið tvo skammta af annaðhvort Pfizer BioNTech eða Oxford AstraZeneca (1. skammt í desember 2020, janúar 2021 eða febrúar 2021) og a.m.k. 84 dagar höfðu liðið frá því að þeir fengu 2. skammtinn þegar þeir voru skráðir í rannsóknina. Spikevax (af fyrstu gerð) örvaði mótefna- og hlutleysandi svörun og þoldist vel óháð grunnbólusetningu. Skammturinn sem notaður var til örvunar í þessari rannsókn var 100 míkrogrömm. Hlutleysandi mótefnatítrar sem mældir voru með hlutleysingarprófi sem byggir á gerviveirum voru metnir á 28. degi eftir örvunarskammtinn.

*Hlutleysandi mótefni gegn B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu fyrir og eftir örvunarskammt hjá fullorðnum* Niðurstöður hlutleysingarprófsins sem byggir á gerviveirum (PsVNA) gegn B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu sem framkvæmt var áður en örvunarskammtur var gefinn og á 29. degi eftir örvunarskammt sýndu að gjöf örvunarskammts af Spikevax (af fyrstu gerð) (0,25 ml; 50 míkrogrömm) hjá fullorðnum olli 17-faldri hækkun á hlutleysandi mótefnum gegn Delta afbrigðinu samanborið við gildi áður en örvunarskammtur var gefinn (GMFR = 17,28; 95% CI: 14,38; 20,77; n=295).

*Verkun hjá unglíngum á aldrinum 12 ára til og með 17 ára*

Unglingarannsóknin er yfirstandandi 2./3. stigs blinduð (observer blind) slembirannsókn með samanburði við lyfleysu (NCT04649151) þar sem lagt er mat á öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins (reactogenicity) og verkun Spikevax (af fyrstu gerð) hjá unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára. Þátttakendur með þekkta sögu um SARS-CoV-2 sýkingu voru útilokaðir frá rannsókninni. Alls var 3.732 þátttakendum slembiraðað 2:1 til að fá 2 skammta af Spikevax (af fyrstu gerð) eða saltvatnslyfleysu með eins mánaðar millibili.

Viðbótarverkunargreining var gerð hjá 3.181 þátttakanda sem fékk 2 skammta af annaðhvort Spikevax (af fyrstu gerð) (n=2.139) eða lyfleysu (n=1.042) og hafði neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf rannsóknar í hópi samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS). Á þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu var enginn markverður munur með tilliti til lýðfræðilegra þátta og annarra sjúkdóma.

COVID-19 var skilgreint sem COVID-19 með einkennum sem þurfti að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og sýna a.m.k. 2 altæk einkenni eða 1 einkenni frá öndunarfærum. Tilfelli byrjuðu 14 dögum eftir 2. skammtinn.

Engin COVID-19 tilfelli með einkennum voru í Spikevax (af fyrstu gerð) hópnum og 4 COVID-19 tilfelli með einkennum í lyfleysuhópnum.

*Ónæmissvörun hjá unglíngum á aldrinum 12 ára til 17 ára – eftir Spikevax grunnbólusetningu*  
Greining til að sýna fram á að verkun sé ekki lakari (non-inferiority analysis) þar sem lagt var mat á SARS-CoV-2 50% hlutleysandi títra og mótefnasvörunartíðni 28 dögum eftir skammt 2 var gerð hjá undirhópnum þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun (per-protocol) á aldrinum 12 ára til og með 17 ára (n=340) í unglíngarannsókninni og á aldrinum 18 til og með 25 ára (n=296) í fullorðinsrannsókninni. Þátttakendurnir höfðu engar ónæmis- eða veirufraðilegar vísbendingar um fyrri SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf rannsóknarinnar. Hlutfall margfeldismeðaltals (geometric mean ratio (GMR)) hlutleysandi mótefnatíttra hjá unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára samanborið við 18 til 25 ára einstaklinga var 1,08 (95% CI: 0,94; 1,24). Munurinn á mótefnasvörunartíðni var 0,2% (95% CI: -1,8; 2,4). Viðmið um að vera ekki lakari (non-inferiority criteria) (lægri mörk 95% CI fyrir GMR >0,67 og lægri mörk af 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni >-10%) voru uppfyllt.

*Ónæmissvörun hjá unglíngum á aldrinum 12 ára til og með 17 ára – eftir örvunarskammt með Spikevax (af fyrstu gerð)*

Markmiðið að því er varðaði grunnónæmissvörun í örvunarfasa rannsóknarinnar var að draga ályktun um verkun örvunarskammts hjá þátttakendum 12 til og með 17 ára með því að gera samanburð á ónæmissvörun eftir örvunarskammt (dagur 29) hjá þeim sem fengu skammt grunnbólusetningar eftir skammt 2 (dagur 57) hjá ungmennum (18 til 25 ára) í fullorðinsrannsókninni.

Ályktað var um verkun örvunarskammts með Spikevax 50 míkrogrömmum ef ónæmissvörun eftir örvunarskammt (margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) hlutleysandi mótefna og mótefnasvörunartíðni [SRR]) náði fyrirfram skilgreindum viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (bæði fyrir GMC og SRR) samanborið við mælingu hjá þátttakendum sem höfðu lokið grunnbólusetningu með Spikevax 100 míkrogrömmum hjá undirhóp ungmenna (18 til 25 ára) í lykilverkunarrannsókn hjá fullorðnum.

Í opnum fasa rannsóknarinnar fengu þátttakendur á aldrinum 12 ára til og með 17 ára stakan örvunarskammt a.m.k. 5 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar (tveir skammtar með 1 mánaðar millibili). Frumgreining ónæmissvörunar náði til 257 þátttakenda sem fengu örvunarskammt í rannsókninni og slembivalins undirhóps með 295 þátttakendum úr ungmennarannsókninni (á aldrinum  $\geq 18$  ára til  $\leq 25$  ára) sem höfðu lokið við grunnbólusetningu með tveimur skömmtum af Spikevax með 1 mánaðar millibili. Báðir hóparnir sem taldir voru til greiningarþýðis voru hvorki með sermis- né veirufraðilegar vísbendingar um SARS-CoV-2 sýkingu áður en þeir fengu fyrsta skammt grunnbólusetningar og áður en þeir fengu örvunarskammt.

Hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) GMC með örvunarskammti hjá unglíngum á degi 29 samanborið við GMR hjá ungmennum á degi 57 var 5,1 (95% CI: 4,5; 5,8) og náði viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (þ.e. lægri mörk 95% CI >0,667 (1/1,5); punktmát  $\geq 0,8$ ); munur á mótefnasvörunartíðni var 0,7% (95% CI: -0,8; 2,4) og var viðmiðum um að verkun væri ekki lakari náð (lægri mörk 95% fyrir mun á mótefnasvörunartíðni >-10%).

Hjá þátttakendum 257 var GMC fyrir hlutleysandi mótefni 400,4 (95% CI: 370,0; 433,4) fyrir örvunarskammt (dagur 1 fyrir örvunarskammt); á örvunarskammtsdegi 29 var GMC 7.172,0 (95% CI: 6.610,4; 7.781,4). Eftir örvunarskammt á degi 29 jókst GMC u.þ.b. 18-falt frá því fyrir örvunarskammt, sem sýnir fram á verkun örvunarskammts hjá unglíngum. Mótefnasvörunartíðni var 100 (95% CI: 98,6; 100,0).

Fyrirfram skilgreindum árangursviðmiðum um markmið grunnónæmissvörunar var náð, sem gerði kleift að draga ályktun um verkun bóluefnisins af fullorðinsrannsókninni.

*Verkun hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára*

Barnarannsóknin er yfirstandandi 2./3. stigs, blinduð slembirannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem lagt er mat á öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og verkun Spikevax (af fyrstu gerð) hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára í Bandaríkjunum og Kanada (NCT04796896). Þátttakendur með þekkta sögu um SARS-CoV-2 sýkingu voru útilokaðir frá rannsókninni. Alls var 4.011 þátttakendum slembiraðað 3:1 til að fá 2 skammta af Spikevax (af fyrstu gerð) eða saltvatnslyfleysu með eins mánaðar millibili.

Viðbótarverkunargreining þar sem lagt var mat á staðfest uppsöfnuð COVID-19 tilfelli fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar, sem var 10. nóvember 2021, var gerð hjá 3.497 þátttakendum sem fengu tvo skammta (0,25 ml eftir 0 og 1 mánuð) af annaðhvort Spikevax (af fyrstu gerð) (n=2.644) eða lyfleysu (n=853) og höfðu neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf rannsóknar í hópi samkvæmt rannsóknaráætlun. Á þátttakendum sem fengu Spikevax (af fyrstu gerð) og þeim sem fengu lyfleysu var enginn markverður munur með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

COVID-19 var skilgreint sem COVID-19 með einkennum sem þurfti að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og sýna a.m.k. 2 altæk einkenni eða 1 einkenni frá öndunarfærum. Tilfelli byrjuðu 14 dögum eftir 2. skammtinn.

Þrjú COVID-19 tilfelli (0,1%) voru í Spikevax (af fyrstu gerð) hópnum og fjögur COVID-19 tilfelli (0,5%) í lyfleysuhópnum.

#### *Ónæmissvörun hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára*

Greining þar sem SARS-CoV-2 50% hlutleysandi títrar og mótefnasvörunartíðni voru metin 28 dögum eftir skammt 2 var gerð hjá undirhópi barna á aldrinum 6 ára til og með 11 ára (n=319) í barnarannsókninni og hjá þátttakendum á aldrinum 18 til 25 ára (n=295) í fullorðinsrannsókninni. Þátttakendurnir höfðu engar ónæmis- eða veirufræðilegar vísbendingar um fyrri SARS-CoV-2 sýkingu við upphaf rannsóknarinnar. Hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) hlutleysandi mótefnatíttra hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára samanborið við 18 til 25 ára einstaklinga var 1,239 (95% CI: 1,072; 1,432). Munurinn á mótefnasvörunartíðni var 0,1% (95% CI: -1,9; 2,1). Viðmið um að vera ekki lakari (non-inferiority criteria) (lægri mörk 95% CI fyrir GMR >0,67 og lægri mörk af 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni >-10%) voru uppfyllt.

#### *Ónæmissvörun hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára – eftir örvunarskammt með Spikevax (af fyrstu gerð)*

Meginmarkmið að því er varðar grunnónæmissvörun í örvunarfasa rannsóknarinnar er að draga ályktun um verkun örvunarskammts hjá þátttakendum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára með því að bera saman ónæmissvörun eftir örvunarskammt (dagur 29) við þá svörun sem fæst eftir 2. skammt grunnbólusetningar (dagur 57) hjá ungmennum (18 til 25 ára) í rannsókninni, þar sem sýnt var fram á 93% verkun. Ályktað var um verkun örvunarskammts með Spikevax 25 míkrogrömmum ef ónæmissvörun eftir örvunarskammt (margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) hlutleysandi mótefna og mótefnasvörunartíðni [SRR]) náði fyrirfram skilgreindum viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (bæði fyrir GMC og SRR) samanborið við mælingu hjá þátttakendum sem höfðu lokið grunnbólusetningu með Spikevax 100 míkrogrömmum hjá undirhóp ungmenna (18 til 25 ára) í lykilverkunarrannsókn hjá fullorðnum.

Í opnum fasa rannsóknarinnar fengu þátttakendur 6 ára til og með 11 ára stakan örvunarskammt a.m.k. 6 mánuðum eftir lok grunnbólusetningar (tveir skammtar með 1 mánaðar millibili). Frumgreining ónæmissvörunar náði til 95 þátttakenda á aldrinum 6 ára til og með 11 ára sem fengu örvunarskammt og slembivalins undirhóps 295 þátttakenda úr ungmennarannsókninni sem fengu tvo skammta af Spikevax með 1 mánaðar millibili. Báðir hóparnir sem taldir voru til greiningarþýðis voru hvorki með sermis- né veirufræðilegar vísbendingar um SARS-CoV-2 sýkingu áður en þeir fengu fyrsta skammt grunnbólusetningar og áður en þeir fengu örvunarskammt.

Hjá þátttakendum 95 var GMC 5.847,5 (95% CI: 4.999,6; 6.839,1) á örvunarskammtsdegi 29. Mótefnasvörunartíðni var 100 (95% CI: 95,9; 100,0). Gildi hlutleysandi mótefna í sermi hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára í undirhópnum þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun sem voru neikvæð gagnvart SARS-CoV-2 fyrir örvunarskammtinn voru borin saman við gildi hlutleysandi mótefna hjá ungmennum (18 til 25 ára). Hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) GMC með örvunarskammti á degi 29 samanborið við GMC hjá ungmennum á degi 57 var 4,2 (95% CI: 3,5; 5,0) og náði viðmiðum um að verkun væri ekki lakari (þ.e. lægri mörk 95% CI >0,667); munur á mótefnasvörunartíðni var 0,7% (95% CI: -3,5; 2,4) og var viðmiðum um að verkun væri ekki lakari náð (lægri mörk 95% fyrir mun á mótefnasvörunartíðni >-10%).

Fyrirfram skilgreindum árangursviðmiðum um markmið grunnónæmissvörunar var náð og því er hægt að draga ályktun um verkun örvunarskammts bóludefnisins. Hin snarpa örvaða ónæmissvörun sem kom fram innan fjögurra vikna frá gjöf örvunarskammts er vísbending um kröftuga frumónæmingu Spikevax grunnbólusetningar.

#### *Hlutleysandi mótefni gegn B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára*

Sermissýni úr undirhóp þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun (n=134) í yfirstandandi barnarannsókninni, sem tekin voru við upphaf rannsóknarinnar og á 57. degi, voru prófuð með PsVNA sem byggt var á B.1.617.2 (Delta) afbrigðinu.

Hjá börnum á aldrinum 6 ára til og með 11 ára var GMFR frá upphafi rannsóknarinnar fram að 57. degi 81,77 (95% CI: 70,38; 95,00) fyrir Delta afbrigðið (mælt með PsVNA). Ennfremur uppfylltu 99,3% barnanna skilgreininguna fyrir sermissvörun.

#### *Verkun hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára*

Yfirstandandi 2./3. stigs rannsókn var gerð til að leggja mat á öryggi, þol, aukaverkanabyrði bóludefnisins og virkni Spikevax hjá heilbrigðum börnum á aldrinum 6 mánaða til og með 11 ára. Í rannsókninni var börnum raðað í þrjá aldurshópa: 6 ára til og með 11 ára; 2 ára til og með 5 ára og 6 mánaða til og með 23 mánaða.

Lýsandi verkunargreining þar sem lagt var mat á staðfest uppsöfnuð COVID-19 tilfelli fram að lokadagsetningu gagnasöfnunar, sem var 21. febrúar 2022, var gerð hjá 5.476 þátttakendum á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára sem fengu tvo skammta (eftir 0 og 1 mánuð) af annaðhvort Spikevax (n=4.105) eða lyfleysu (n=1.371) og höfðu neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf rannsóknar (nefndir verkunarhópur samkvæmt rannsóknaráætlun). Á þátttakendum sem fengu Spikevax og þeim sem fengu lyfleysu var enginn markverður munur með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

Miðgildi eftirfylgni með tilliti til verkunar eftir skammt 2 var 71 dagar hjá þátttakendum á aldrinum 2 ára til og með 5 ára og 68 dagar hjá þátttakendum á aldrinum 6 mánaða til og með 23 mánaða.

Verkun bóludefnis í rannsókninni var metin á tímabilinu þegar B.1.1.529 (ómíkrón) var ríkjandi afbrigði í umferð.

Verkun bóludefnis í 2. hluta hjá verkunarhópnum samkvæmt rannsóknaráætlun við COVID-19 tilfellum 14 dögum eða meira eftir skammt 2 með því að nota „skilgreiningu COVID-19 P301 tilfellis“ (þ.e. skilgreiningu sem notast var við í lykilverkunarrannsókninni hjá fullorðnum) var 46,4% (95% CI: 19,8; 63,8) hjá börnum 2 ára til og með 5 ára og 31,5% (95% CI: -27,7; 62,0) hjá börnum 6 mánaða til og með 23 mánaða.

#### *Ónæmissvörun hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára*

Hjá börnum á aldrinum 2 ára til og með 5 ára þar sem gerður var samanburður á svörun hlutleysandi mótefna á degi 57 í þessum 2. hluta hjá undirhópnum þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun (n=264; 25 míkrogrömm) við svörun hjá ungmennum (n=295; 100 míkrogrömm) var sýnt fram á GMR-hlutfallið 1,014 (95% CI: 0,881; 1,167) og var viðmiðum um að verkun væri ekki lakari náð (þ.e. lægri mörk 95% CI fyrir GMR  $\geq 0,67$ ; punktmat  $\geq 0,8$ ). Hækkun margfeldis meðaltals (GMFR) frá upphafsgildi til dags 57 hjá þessum börnum var 183,3 (95% CI: 164,03; 204,91). Munurinn á mótefnasvörunartíðni (SRR) hjá börnum og ungmennum var -0,4% (95% CI: -2,7%; 1,5%) þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð (lægri mörk 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni  $> -10\%$ ).

Hjá ungbörnum og smábörnum á aldrinum 6 mánaða til og með 23 mánaða þar sem gerður var samanburður á svörun hlutleysandi mótefna á degi 57 í þessum 2. hluta hjá undirhópnum þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun (n=230; 25 míkrogrömm) við svörun hjá ungmennum (n=295; 100 míkrogrömm) var sýnt fram á GMR-hlutfallið 1,280 (95% CI: 1,115; 1,470) og var viðmiðum um að verkun væri ekki lakari náð (þ.e. lægri mörk 95% CI fyrir GMR  $\geq 0,67$ ; punktmat  $\geq 0,8$ ). Munurinn á mótefnasvörunartíðni (SRR) hjá ungbörnum/smábörnum og

ungmennum var 0,7% (95% CI: -1,0%; 2,5%) þar sem viðmiðum um að verkun væri ekki lakari var náð (lægri mörk 95% CI fyrir mun á mótefnasvörunartíðni >-10%).

Í samræmi við ofangreint var fyrirfram skilgreindum árangursviðmiðum um markmið grunnónæmissvörunar náð hjá báðum aldurshópum og því má draga þá ályktun að 25 míkrogrömm verki hjá börnum á aldrinum 2 ára til og með 5 ára og ungbörnum og smábörnum á aldrinum 6 mánaða til og með 23 mánaða (töflur 4 og 5).

**Tafla 4. Samantekt á hlutfalli margfeldismeðaltalsþéttni og mótefnasvörunartíðni – samanburður á börnum á aldrinum 6 mánaða til og með 23 mánaða og þátttakendum á aldrinum 18 ára til 25 ára – hópur þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun**

Greining	Tíma-punktur	6 mánaða til og með 23 mánaða n=230 GMC (95% CI)*	18 ára til og með 25 ára n=291 GMC (95% CI)*	6 mánaða til og með 23 mánaða/ 18 ára til og með 25 ára	Markmiði náð um að verkun sé ekki lakari (Já/Nei) <sup>b</sup>
		GMC-hlutfall (95% CI) <sup>a</sup>	Munur á mótefnasvörunartíðni % (95% CI) <sup>e</sup>		
SARS-CoV-2 hlutleysandi greining <sup>c</sup>	28 dögum eftir skammt 2	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Já
		<b>Mótefnasvörun % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Mótefnasvörun % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Munur á mótefnasvörunartíðni % (95% CI)<sup>e</sup></b>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Margfeldismeðaltalsþéttni

n = fjöldi þátttakenda þar sem engar upplýsingar vantar við upphaf og á degi 57

\* Í stað gilda mótefna sem voru undir lægstu magngreiningarmörkum (LLOQ) kemur 0,5 x LLOQ. Í stað gilda sem voru hærrí en efri magngreiningarmörk (ULOQ) kemur ULOQ ef raunveruleg gildi liggja ekki fyrir.

<sup>a</sup> Greining er gerð á log-umbreyttu gildi mótefna með samdreifnigreiningu (ANCOVA) með hópbreytunni (þátttakendur á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára og ungmenni) sem bundin áhrif. Gildi fyrir meðaltal minnstu kvaðrata, mismun meðaltals minnstu kvaðrata og 95% CI eru umbreytt til baka samkvæmt upphaflegum kvarða.

<sup>b</sup> Gefið er til kynna að verkun sé ekki lakari ef lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir GMC hlutfall eru hærrí en 0,67 með punktmát >0,8 og lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir mismun á mótefnasvörunartíðni eru hærrí en -10%, með punktmát >-5%.

<sup>c</sup> Endanleg margfeldismeðaltalsþéttni mótefna (GMC) fyrir AU/ml var ákvörðuð með SARS-CoV-2 míkrohlutleysandi greiningu.

<sup>d</sup> Mótefnasvörun vegna bólusetningar sem er sértæk fyrir þéttni SARS-CoV-2 RVP hlutleysandi mótefna á einstaklingsgrunni er skilgreind í meðferðaráætluninni sem breyting frá gildi undir LLOQ til gildis sem er jafnt og eða hærrí en 4 x LLOQ, eða minnst 4-föld hækkun ef upphafsgildið er jafnt og eða hærrí en LLOQ. 95% CI fyrir mótefnasvörun er reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

<sup>e</sup> Munur á mótefnasvörunartíðni 95% CI var reiknaður út samkvæmt öryggisbilum Miettinen-Nurminen (skors).



**Tafla 5. Samantekt á hlutfalli margfeldismeðaltalsþéttni og mótefnasvörunartíðni – samanburður á börnum á aldrinum 2 ára til og með 5 ára og þátttakendum á aldrinum 18 ára til og með 25 ára – hópur þar sem ónæmissvörun var metin samkvæmt rannsóknaráætlun**

		2 ára til og með 5 ára n=264	18 ára til og með 25 ára n=291	2 ára til og með 5 ára/ 18 ára til og með 25 ára	
Greining	Tíma-punktur	GMC (95% CI)*	GMC (95% CI)*	GMC-hlutfall (95% CI) <sup>a</sup>	Markmiði náð um að verkun sé ekki lakari (Já/Nei) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 hlutleysandi greining <sup>c</sup>	28 dögum eftir skammt 2	1.410,0 (1.273,8; 1.560,8)	1.390,8 (1.262,5; 1.532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	Já
		<b>Mótefnasvörun % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Mótefnasvörun % (95% CI)<sup>d</sup></b>	<b>Munur á mótefnasvörunartíðni % (95% CI)<sup>e</sup></b>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Margfeldismeðaltalsþéttni

n = fjöldi þátttakenda þar sem engar upplýsingar vantar við upphaf og á degi 57

\* Í stað gilda mótefna sem voru undir lægstu magngreiningarmörkum (LLOQ) kemur 0,5 x LLOQ. Í stað gilda sem voru hærrí en efri magngreiningarmörk (ULOQ) kemur ULOQ ef raunveruleg gildi liggja ekki fyrir.

<sup>a</sup> Greining er gerð á log-umbreyttu gildi mótefna með samdreifnigreiningu (ANCOVA) með hópbreytunni (þátttakendur á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára og ungmenni) sem bundin áhrif. Gildi fyrir meðaltal minnstu kvaðrata, mismun meðaltals minnstu kvaðrata og 95% CI eru umbreytt til baka samkvæmt upphaflegum kvarða.

<sup>b</sup> Gefið er til kynna að verkun sé ekki lakari ef lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir GMC hlutfall eru hærrí en 0,67 með punktmat >0,8 og lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir mismun á mótefnasvörunartíðni eru hærrí en -10%, með punktmat >-5%.

<sup>c</sup> Endanleg margfeldismeðaltalsþéttni mótefna (GMC) fyrir AU/ml var ákvörðuð með SARS-CoV-2 míkrohlutleysandi greiningu.

<sup>d</sup> Mótefnasvörun vegna bólusetningar sem er sértæk fyrir þéttni SARS-CoV-2 RVP hlutleysandi mótefna á einstaklingsgrunni er skilgreind í meðferðaráætluninni sem breyting frá gildi undir LLOQ til gildis sem er jafnt og eða hærrí en 4 x LLOQ, eða minnst 4-föld hækkun ef upphafsgildið er jafnt og eða hærrí en LLOQ. 95% CI fyrir mótefnasvörun er reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

<sup>e</sup> Munur á mótefnasvörunartíðni 95% CI var reiknaður út samkvæmt öryggisbilum Miettinen-Nurminen (skors).

## Aldraðir

Spikevax (af fyrstu gerð) var metið hjá einstaklingum á aldrinum 6 mánaða og eldri, þ.m.t. 3.768 einstaklingum á aldrinum 65 ára og eldri. Verkun Spikevax (af fyrstu gerð) var sambærileg hjá öldruðum (≥65 ára) og yngri fullorðnum einstaklingum (18-64 ára).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Spikevax (af fyrstu gerð) hjá einum eða fleiri undirhópum barna til að koma í veg fyrir COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Á ekki við.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

#### Almenn eiturhrif

Rannsóknir á almennum eiturhrifum voru gerðar á rottum (sem fengu allt að fjóra skammta einu sinni á tveggja vikna fresti gefna í vöðva, sem voru stærri en skammtar fyrir menn). Skammvinn og afturkræf bólga og húðroði á stungustað og skammvinnar og afturkræfar breytingar á rannsóknarstofuprófum komu fram (þ. á m. aukning á sýrufrumum, virkjuðum tromboplastín tíma að hluta (APTT) og fíbrínógen). Niðurstöður benda til þess að eiturhrif á menn séu lítil.

#### Eiturverkanir á erfðafni/krabbameinsvaldandi áhrif

*In vitro* og *in vivo* rannsóknir á eiturverkunum á erfðafni voru gerðar með nýjum fituefnisþætti bóluefnisins, SM-102. Niðurstöður benda til þess að eiturverkanir á erfðafni hjá mönnum séu mjög litlar. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar.

#### Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska var 0,2 ml skammtur af bóluefni sem innihélt sama magn af mRNA (100 míkrogrömm) og önnur innihaldsefni staks skammts af Spikevax (af fyrstu gerð) handa mönnum gefinn kvenkyns rottum í vöðva í fjögur skipti: 28 og 14 dögum fyrir þörun og á 1. og 13. degi meðgöngu. SARS-CoV-2 mótfnasvörun kom fram hjá móðurdýrum fyrir þörun og fram til loka rannsóknarinnar á 21. degi mjólkurmyndunar og einnig í fóstrum og afkvæmum. Engar aukaverkanir komu fram hjá kvenkyns rottum á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturs og afkvæma eða þroska eftir got. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort Spikevax (af fyrstu gerð) bóluefnið berst yfir fylgju eða skilst út í brjóstamjól.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

SM-102 (heptadekan-9-ýl 8-{(2-hydroxyetyl)[6-oxo-6-(undekýloxý)hexýl]amín}oktanóat)

Kólesteról

1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC)

1,2-dímýristóýl-rac-glýseró-3-metoxýpólýetylenglýkól-2000 (PEG2000-DMG)

Trómetamól

Trómetamól-hýdróklóríð

Ediksýra

Natríumasetatþríhýdrat

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Hvorki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf né þynna það.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnað fjölskammta hettuglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreif)

9 mánuðir við -50 °C til -15 °C.

Innan 9 mánaða tímabilsins má geyma óopnað hettuglas með bóluefninu, eftir að það er tekið úr frysti, í kæli við 2 °C til 8 °C, varið ljósi, í að hámarki 30 daga. Innan þess tímabils má nota allt að 12 klst. til flutninga við 2 °C til 8 °C (sjá kafla 6.4).

Einnig hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika óopnaðra hettuglasa með bóluefninu þegar þau eru geymd í 12 mánuði við -50 °C til -15 °C **að því tilskildu að þegar það hefur þiðnað og verið geymt við 2 °C til 8 °C**, varið ljósi, **sé óopnaða hettuglasið notað innan 14 daga að hámarki** (í stað 30 daga ef það er geymt við -50 °C til -15 °C í 9 mánuði), án þess að heildargeymslutími fari yfir 12 mánuði.

Þegar búið er að þíða bóluefnið má ekki frysta það aftur.

Óopnað bóluefni má geyma við 8 °C til 25 °C í allt að 24 klst. eftir að það er tekið úr kæli.

Fjölskammta hettuglas sem búið er að stinga nál í (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifa)

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika efnisins í 19 klst. við 2 °C til 25 °C eftir að nál er fyrst stungið inn (innan 30 daga eða 14 daga leyfilega notkunartímabilsins við 2 °C til 8 °C og með 24 klukkustunda leyfilega notkunartímabilinu við 8 °C til 25 °C). Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Sé bóluefnið ekki notað strax ber notandinn ábyrgð á geymsluskiyrðum og geymslutíma þess.

Óopnað stakskammta hettuglas (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa)

9 mánuðir við -50 °C til -15 °C.

Innan 9 mánaða tímabilsins má geyma stakskammta hettuglösina með bóluefninu, eftir að þau eru tekin úr frysti, í kæli við 2 °C til 8 °C, varin ljósi, í að hámarki 30 daga. Innan þessa tímabils má flytja stakskammta hettuglösina í allt að 12 klst. við 2 °C til 8 °C (sjá kafla 6.4).

Einnig hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika óopnaðra stakskammta hettuglasa með bóluefni þegar þau eru geymd í 12 mánuði við -50 °C til -15 °C **að því tilskildu að þegar það hefur þiðnað og verið geymt við 2 °C til 8 °C**, varið ljósi, **sé stakskammta hettuglasið notað innan 14 daga að hámarki** (í stað 30 daga ef það er geymt við -50 °C til -15 °C í 9 mánuði), án þess að heildargeymslutími fari yfir 12 mánuði.

Þegar búið er að þíða bóluefnið má ekki frysta það aftur.

Stakskammta hettuglös má geyma við 8 °C til 25 °C í allt að 24 klst. eftir að þau eru tekin úr kæli.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu

9 mánuðir við -50 °C til -15 °C.

Innan 9 mánaða tímabilsins má geyma áfylltar sprautur, eftir að þær eru teknar úr frysti, í kæli við 2 °C til 8 °C, varðar ljósi, í að hámarki 30 daga (sjá kafla 6.4).

Einnig hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika áfylltra sprautna þegar þær eru geymdar í 12 mánuði við -50 °C til -15 °C **að því tilskildu að þegar hún hefur þiðnað og verið geymd við 2 °C til 8 °C**, varin ljósi, **sé áfyllta sprautan notuð innan 14 daga að hámarki** (í stað 30 daga ef hún er geymd við -50 °C til -15 °C í 9 mánuði), án þess að heildargeymslutími fari yfir 12 mánuði.

Þegar búið er að þíða bóluefnið má ekki frysta það aftur.

Áfylltar sprautur má geyma við 8 °C til 25 °C í allt að 24 klst. eftir að þær eru teknar úr kæli.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifa (fjölskammta hettuglös)

Geymist í frysti við -50 °C til -15 °C.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu, sjá kafla 6.3.

Geymsluskilyrði fjölskammta hettuglass eftir að umbúðir hafa verið rofnar, sjá kafla 6.3.

*Flutningur á þiðnum fjölskammta hettuglössum á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C*

Ef ekki er hægt að flytja efnið við -50 °C til -15 °C benda fyrirbyggjandi gögn til þess að unnt sé að flytja eitt eða fleiri þiðin hettuglös á fljótandi formi í allt að 12 klst. við 2 °C til 8 °C (innan 30 daga eða 14 daga geymsluþolstímabilsins, í sömu röð, við 2 °C til 8 °C). Þegar þau hafa þiðnað og verið flutt á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C skal ekki endurfrysta hettuglösina og þau skal geyma við 2 °C til 8 °C fram að notkun.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa (stakskammta hettuglös)

Geymist í frysti við -50 °C til -15 °C.

Geymið stakskammta hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu, sjá kafla 6.3.

*Flutningur á stakskammta hettuglössum á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C*

Ef ekki er hægt að flytja efnið við -50 °C til -15 °C benda fyrirbyggjandi gögn til þess að unnt sé að flytja eitt eða fleiri þiðin stakskammta hettuglös á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C (innan 30 daga eða 14 daga geymsluþolstímabilsins, í sömu röð, við 2 °C til 8 °C). Þegar þau hafa þiðnað og verið flutt á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C skal ekki endurfrysta stakskammta hettuglösina og þau skal geyma við 2 °C til 8 °C fram að notkun.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu

Geymist í frysti við -50 °C til -15 °C.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu, sjá kafla 6.3.

*Flutningur á þiðnum áfylltum sprautum á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C.*

Ef ekki er hægt að flytja efnið við -50 °C til -15 °C benda fyrirbyggjandi gögn til þess að unnt sé að flytja eina eða fleiri þiðnar áfylltar sprautur á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C (innan 30 daga eða 14 daga geymsluþolstímabilsins, í sömu röð, við 2 °C til 8 °C). Þegar þær hafa þiðnað og verið fluttar á fljótandi formi við 2 °C til 8 °C skal ekki endurfrysta áfylltu sprauturnar og þær skal geyma við 2 °C til 8 °C fram að notkun.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifa (fjölskammta hettuglös)

2.5 ml eða 5 ml ördreifa í fjölskammta hettuglasi (gler af gerð 1 eða sambærilegt gleri af gerð 1 eða hringlaga ólefin-fjöllíða með innri hindrunarhúð) með tappa (klóróbútýlgúmmí) og bláu smelluloki úr plasti með innsigli (úr áli).

Pakkingastærð:

10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 2,5 ml.

10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 5 ml.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa (stakskammta hettuglös)

0,5 ml ördreifa í stakskammta hettuglasi (gler af gerð 1 eða sambærilegt gler) með tappa (klóróbútýlgúmmí) og bláu smelluloki úr plasti með innsigli (úr áli).

Pakkingastærð: 10 stakskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu

0,5 ml ördreifa í áfylltri sprautu (hringlaga ólefín-fjölliða) með stimpiltappa (húðað brómóbútýlgúmmí) og loki á endanum (brómóbútýlgúmmí, án nálar).

Áfylltu sprautunni er pakkað í 5 glærar þynnupakkingar með 2 áfylltum sprautum í hverri þynnupakkingu.

Pakkingastærð: 10 áfylltar sprautur. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður skal sjá um að útbúa og gefa bóluefnið með smitgát til að tryggja sæfingu ördreifunnar.

Geymið hettuglös og áfylltar sprautur í frysti við -50 °C til -15 °C.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 míkrogrömm/50 míkrogrömm)/ml stungulyf, ördreifa (fjölskammta hettuglös)

Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

Hristið hvorki né þynnið. Hringsnúðið hettuglasinu varlega eftir að það hefur þiðnað og áður en hver skammtur er dreginn úr því.

Gangið úr skugga um að hettuglasið sé með blátt smellulok og lyfjaheitið sé Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ef hettuglasið er með blátt smellulok og lyfjaheitið er Spikevax 0,1 mg/ml eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skal leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

Helst skal stinga gegnum tappann á nýjum stað í hvert sinn. Ekki stinga oftar en 20 sinnum í hettuglasið.

Viðbótarmagn er í hverju fjölskammta hettuglasi til að tryggja að unnt sé að gefa 5 eða 10 skammta sem eru hver um sig 0,5 ml, eða 10 eða 20 skammta sem eru hver um sig 0,25 ml, sem fer eftir stærð hettuglass.

Þíðið hvert fjölskammta hettuglas fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan (tafla 6). Þegar hettuglasið hefur þiðnað í kæli skal geyma það við stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

**Tafla 6. Leiðbeiningar um þíðingu fjölskammta hettuglasa fyrir notkun**

Gerð	Leiðbeiningar um þíðingu og tímalengd			
	Þíðingarhitastig (í kæli)	Tímalengd þíðingar	Þíðingarhitastig (við stofuhita)	Tímalengd þíðingar
Fjölskammta hettuglas	2 °C–8 °C	2 klst. og 30 mínútur	15 °C–25 °C	1 klst.

**Leiðbeiningar effir þíðingu**

**Orofið hettuglas**

**Hámarksfimar**  
Kæli innan 7 mánaða geymsluþrots  
2° til 8°C

**30 dagar**  
Kæli geymsla upp að stökuleiða

**24 klst.**  
8° til 25°C

**EDA**

**14 dagar**  
Kæli innan 12 mánaða geymsluþrots  
2°C til 8°C

**24 klst.**  
Kæli geymsla upp að stökuleiða

**8° til 25°C**

**Effir að fyrsti skammtur hefur verið dreginn upp**

**Hámarksfimi**  
Kæli eða stofuhiti

**19 klst.**  
Hættu skal hlífðugi á hettuglasinu á milli 7°C og 25°C. Skulið hvenær farga á lyftu (dagþvingu og "maj) á markmiða hettuglasins.

Fargið hettuglas sem búið er að stinga náli effir 19 klst.

Dragðu hvern skammt af bóluefni upp úr hettuglasinu með því að nota nýja scöfða náli og spröutu fyrir hverja innidælingu til að koma í veg fyrir að smit berist milli einstaklinga. Nota skal skammtinn í spröutunni tafarlaust.

Hegar búið er að stinga náli í hettuglas til að draga upp fyrsta skammtinn skal nota bóluefnið tafarlaust og farga því effir 19 klst.

Farga skal öllu ónotuðu bóluefni eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**ALDREI má frysta bóluefni sem búið er að þíða**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifna (stakskammta hettuglös)

Bóluefnið er tilbúið til notkunar effir þíðingu.

Hristið hvorki né þynnið. Hringsnúðið hettuglasinu varlega effir að það hefur þiðnað og áður en skammtur er dreginn úr því.

Gangið úr skugga um að hettuglasið sé með blátt smellulok og lyfjaheitið sé Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ef hettuglasið er með blátt smellulok og lyfjaheitið er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skal leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

Þíðið hvert stakskammta hettuglas fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan. Þíða má hvert stakskammta hettuglas eða öskjuna sem inniheldur 10 hettuglös annaðhvort í kæli eða við stofuhita (tafla 7).

**Tafla 7. Leiðbeiningar um þíðingu fyrir stakskammta hettuglös og öskjur fyrir notkun**

Gerð	Leiðbeiningar um þíðingu og tímalengd			
	Þíðingarhitastig (í kæli)	Tímalengd þíðingar	Þíðingarhitastig (við stofuhita)	Tímalengd þíðingar
Stakskammta hettuglas	2 °C til 8 °C	45 mínútur	15 °C til 25 °C	15 mínútur
Askja	2 °C til 8 °C	1 klst. og 45 mínútur	15 °C til 25 °C	45 mínútur

Ef hettuglös eru þídd við 2 °C–8°C skal geyma lausnina við stofuhita (15 °C til 25 °C) í u.þ.b. 15 mínútur áður en hún er gefin.

## Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið í vöðva. Ákjósanlegasti stungustaðurinn er axlarvöðvi. Lyfið má hvorki gefa í æð, undir húð né í húð.

### Fjölskammta hettuglös

**Lyfjagjöf**

Hringsnúlið hettuglasinu varlega eftir þíðingu og í hvert sinn áður en skammtur er dreginn upp.  
Bóluefnið er tilbúið til notkunar þegar það hefur verið þitt. **Hristið hvorki né þynnið.**

**Skoðið hvern skammt fyrir inndælingu til að:**

- Ganga úr skugga um að vökvinn sé hvítur eða beinhvítur í bæði hettuglasi og sprautu
- Ganga úr skugga um að rétt magn sé í sprautunni

Bóluefnið getur innihaldið hvítar eða háfgagnsæjar agnir.

Ef skammturinn er rangur, eða uppblitun og aðrar agnir eru til staðar, má ekki gefa bóluefnið.



### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 25 míkrogrömm/25 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu

Hristið hvorki né þynnið innihald áfylltu sprautunnar.

Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota. Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

Gefa má einn (1) skammt með 0,5 ml úr hverri áfylltri sprautu.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kemur í stakskammta, áfylltri sprautu (án nálar) sem inniheldur 0,5 ml (25 míkrogrömm af elasomeran og 25 míkrogrömm af imelasomeran) mRNA og verður að þíða áður en það er gefið.

Þíðið hverja áfyllta sprautu fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan. Þíða má sprauturnar í þynnupakkningunum (hver þynnupakkning inniheldur 2 áfylltar sprautur) eða í öskjunni sjálfri, annaðhvort í kæli eða við stofuhita (tafla 8). Þegar sprautan hefur þíðnað í kæli skal geyma hana við stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

### Tafla 8. Leiðbeiningar um þíðingu fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 áfylltar sprautur og öskjur fyrir notkun

Gerð	Leiðbeiningar um þíðingu og tímalengd			
	Þíðingarhitastig (í kæli) (°C)	Tímalengd þíðingar (mínútur)	Þíðingarhitastig (við stofuhita) (°C)	Tímalengd þíðingar (mínútur)
Áfyllt sprauta í þynnupakkningu	2–8	55	15–25	45
Askja	2–8	155	15–25	140

Gangið úr skugga um að lyfjaheiti áfylltu sprautunnar sé Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Ef lyfjaheitið er Spikevax 50 míkrogrömm eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skal leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

*Leiðbeiningar um meðhöndlun fyrir Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 áfylltar sprautur*

- Látið hverja áfyllta sprautu standa við stofuhita (15 °C til 25 °C) í 15 mínútur fyrir gjöf.
- Má ekki hrista.
- Fyrir gjöf skal skoða áfyllta sprautu með tilliti til agna og mislitunar.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 er hvít til beinhvít ördreifa. Það getur innihaldið hvítar eða hálf gagnsæjar lyfjatengdar agnir. Ekki má gefa bóluefnið ef það er mislitað eða inniheldur aðrar agnir.
- Nálar fylgja ekki í öskjunum með áfylltu sprautunum.
- Notið sæfða nál af viðeigandi stærð til inndælingar í vöðva (stærð 21 eða mjórri nálar).
- Fjarlægið lokið af enda sprautunnar með því að snúa því rangsælis.
- Festið nálina með því að snúa henni réttisælis þar til nálin er vel fest á sprautuna.
- Takið lokið af nálinni þegar hún er tilbúin til lyfjagjafar.
- Gefið allan skammtinn í vöðva.

### Förgun

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
Calle del Príncipe de Vergara 132 Plt 12  
Madrid 28002  
Spánn

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1507/004  
EU/1/20/1507/005  
EU/1/20/1507/007  
EU/1/20/1507/008

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. janúar 2021  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. október 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

09/2023

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