

▼ 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 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifa  
 Spikevax 0,1 mg/ml stungulyf, ördreifa  
 Spikevax 50 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu  
 COVID-19 mRNA bóluefni

## 2. INNIHALDSLÝSING

Tafla 1. Innihaldslýsing eftir styrkleika og tegund íláts

Styrkleiki	Ílát	Skammtur	Innihaldslýsing fyrir hvern skammt
<b>Spikevax 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifa</b>	Fjölskammta hettuglas (rautt smellulok)	Að hámarki 10 skammtar sem eru 0,5 ml hver	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 100 míkrogrömm af elasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
		Að hámarki 20 skammtar sem eru 0,25 ml hver	Einn skammtur (0,25 ml) inniheldur 50 míkrogrömm af elasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml stungulyf, ördreifa</b>	Fjölskammta hettuglas (blátt smellulok)	5 skammtar sem eru 0,5 ml hver	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 50 míkrogrömm af elasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
		Að hámarki 10 skammtar sem eru 0,25 ml hver	Einn skammtur (0,25 ml) inniheldur 25 míkrogrömm af elasómeran, sem er COVID-19 mRNA bóluefni (með kirkisbreytingum) (innfellt í fitunanóagnir).
<b>Spikevax 50 míkrogrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu</b>	Áfyllt sprauta	1 skammtur með 0,5 ml  Eingöngu einnota.  Ekki nota áfylltu sprautuna til að gefa hlutarúmmálið 0,25 ml.	Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 50 míkrogrömm af elasómeran, 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).

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 er ætlað til virkrar bólusetningar gegn COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 veirunnar hjá einstaklingum sem eru 6 mánaða og eldri.

Notkun bóluefnisins skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Sjá töflu 2 um skömmtun eftir styrkleika Spikevax og tegund bólusetningar.

**Tafla 2. Skammtar Spikevax við grunnbólusetningu, þriðja skammt hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum og örvunarskammta**

Styrkleiki	Tegund bólusetningar	Aldur	Skammtur	Ráðleggingar
<b>Spikevax 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifa</b>	Grunnbólusetning	Einstaklingar 12 ára og eldri	2 (tveir) skammtar (0,5 ml hvor, sem inniheldur 100 míkrogrömm mRNA)	Ráðlagt er að gefa 2. skammtinn 28 dögum eftir 1. skammtinn (sjá kafla 4.4 og 5.1).
		Börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára	2 (tveir) skammtar (0,25 ml hvor, sem inniheldur 50 míkrogrömm mRNA og er helmingur grunnbólusetningar- skammtsins fyrir einstaklinga 12 ára og eldri)	
	Þriðji skammtur hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum	Einstaklingar 12 ára og eldri	1 (einn) skammtur með 0,5 ml, sem inniheldur 100 míkrogrömm mRNA	Gefa má 3. skammtinn a.m.k. 28 dögum eftir 2. skammtinn (sjá kafla 4.4).
		Börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára	1 (einn) skammtur með 0,25 ml, sem inniheldur 50 míkrogrömm mRNA	

Styrkleiki	Tegund bólu­setningar	Aldur	Skammtur	Ráð­leggingar
	Örvunarskammtur	Einstaklingar 12 ára og eldri	1 (einn) skammtur með 0,25 ml, sem inniheldur 50 mík­rógrömm mRNA	Nota má Spikevax til að gefa einstaklingum 12 ára og eldri örvunarskammt, sem hafa fengið grunnbólu­setningu með Spikevax eða grunnbólu­setningu sem samanstendur af öðru mRNA-bóluefni eða adenóveiruf­erju-bóluefni, a.m.k. 3 mánuðum eftir að grunnbólu­setningu er lokið (sjá kafla 5.1).
<b>Spikevax 0,1 mg/ml stungulyf, ördreifa og Spikevax 50 mík­rógrömm stungulyf, ördreifa í áfylltri sprautu*</b>	Grunnbólu­setning†	Börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára	2 (tveir) skammtar (0,5 ml hvor, sem inniheldur 50 mík­rógrömm mRNA)	Ráðlagt er að gefa 2. skammtinn 28 dögum eftir 1. skammtinn (sjá kafla 4.4 og 5.1).
		Börn 6 mánaða til og með 5 ára	2 (tveir) skammtar (0,25 ml hvor, sem inniheldur 25 mík­rógrömm mRNA og er helmingur grunnbólu­setningar­skammtsins fyrir börn 6 ára til og með 11 ára)*	
	Þriðji skammtur hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum‡	Börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára	1 (einn) skammtur með 0,5 ml, sem inniheldur 50 mík­rógrömm mRNA	Gefa má 3. skammtinn a.m.k. 28 dögum eftir 2. skammtinn (sjá kafla 5.1).
		Börn 6 mánaða til og með 5 ára	1 (einn) skammtur með 0,25 ml, sem inniheldur 25 mík­rógrömm mRNA*	
	Örvunarskammtur	Einstaklingar 12 ára og eldri	1 (einn) skammtur með 0,5 ml, sem inniheldur 50 mík­rógrömm mRNA	Nota má Spikevax til að gefa einstaklingum 6 ára og eldri örvunarskammt, sem hafa fengið grunnbólu­setningu með Spikevax eða grunnbólu­setningu
		Börn á aldrinum 6 ára til og með 11 ára	1 (einn) skammtur með 0,25 ml, sem inniheldur 25 mík­rógrömm mRNA*	

Styrkleiki	Tegund bólusetningar	Aldur	Skammtur	Ráðleggingar
				sem samanstendur af öðru mRNA-bóluefni eða adenóveirufurju-bóluefni, a.m.k. 3 mánuðum eftir að grunnbólusetningu er lokið (sjá kafla 5.1).

\* Ekki nota áfylltu sprautuna til að gefa hlutarúmmálið 0,25 ml.

† Til grunnbólusetningar einstaklinga 12 ára og eldri skal nota hettuglas með styrkleikanum 0,2 mg/ml.

‡ Til að gefa þriðja skammtinn hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum 12 ára og eldri skal nota hettuglas með styrkleikanum 0,2 mg/ml.

#### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Spikevax bóluefnisins hjá börnum yngri en 6 mánaða. 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 eða, hjá ungbörnum og smábörnum, í fram- og hliðlægum hluta lærisins.

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 hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

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

#### Ofnæmi og bráðaofnæmi

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmi hjá einstaklingum sem hafa fengið Spikevax. Viðeigandi lækni meðferð og -eftirlit skulu ávallt vera tiltæk vegna mögulegra bráðaofnæmisviðbragða eftir gjöf bóluefnisins.

Náið eftirlit í a.m.k. 15 mínútur er ráðlagt eftir gjöf bóluefnisins. Ekki skal gefa síðari skammta þeim einstaklingum sem fengu bráðaofnæmi við fyrsta skammti Spikevax.

## Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hættu 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 gjörgæsluþingi og banvæn tilfelli hafa komið fram.

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

Bólusettingum 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 hjartsláttarónot, 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. 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.

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

## Ending bólusetningar

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

### Takmarkanir á verkun bóluefnisins

Ekki er víst að einstaklingar fái fulla vörn fyrr en 14 dögum eftir 2. skammtinn. Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að bólusetning með Spikevax muni verja alla sem fá bóluefnið.

### Hjálparefni með þekkta 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**

Gefa má háskammta, fjörgilt influensubóluefni samhliða Spikevax.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar úr áhorfsrannsóknum (observational data) um þungaðar konur sem bólusettar voru með Spikevax á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hafa 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). Nota má Spikevax á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungabörn á brjósti vegna þess að heildarútsætning Spikevax hjá konum með barn á brjósti er óveruleg. Upplýsingar úr áhorfsrannsóknum um konur sem höfðu barn á brjósti eftir bólusetningu hafa ekki sýnt fram á hættu á aukaverkunum hjá nýburum/ungbörnum á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega fá Spikevax.

### 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 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 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 (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%), kuldahrollur (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, kuldahrolls, 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 2. skammt en eftir 1. skammt.

#### *Unglingar á aldrinum 12 ára til og með 17 ára*

Öryggisupplýsingum fyrir Spikevax hjá unglíngum var safnað í fjölpætttri 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 (n=2.486) eða lyfleysu (n=1.240) (NCT04649151). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð hjá þátttakendum sem fengu Spikevax 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 hjá börnum var safnað í yfirstandandi tvíþætttri 2./3. stigs, blindaðri, slembaðri rannsókn sem stendur yfir 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. 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 (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 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 á aldrinum 6 ára til og með 11 ára sem fengu örvunarskammt af Spikevax 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 stendur yfir í Bandaríkjunum og Kanada var lagt mat á öryggi, þol, aukaverkanabyrði bóluefnisins og virkni Spikevax. Í rannsókninni voru 10.390 þátttakendur á aldrinum 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 6.388 þátttakenda á aldrinum 6 mánaða til og með 5 ára sem fengu a.m.k. einn skammt af Spikevax (n=4.791) eða lyfleysu (n=1.597). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð hjá þátttakendum sem fengu Spikevax og þeim sem fengu lyfleysu.

Í þessari klínísku rannsókn voru aukaverkanir hjá þátttakendum á aldrinum 6 mánaða til og með 23 mánaða eftir grunnbólusetninguna skapstýggð/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 mánaða til og með 36 mánaða eftir grunnbólusetninguna voru verkur á stungustað (76,8%), skapstýggð/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 grunnbólusetningu 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 fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst (tafla 3).

### **Tafla 3. Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á Spikevax og reynslu eftir markaðssetningu hjá börnum og einstaklingum á aldrinum 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	Skapstýggð/grátur†
<b>Taugakerfi</b>	Mjög algengar	Höfuðverkur Syfja†
	Sjaldgæfar	Sundl
	Mjög sjaldgæfar	Bráð úttaugalömun í andliti‡ Minnkað snertinæmi Náladofi



MedDRA-flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
<b>Hjarta</b>	Koma örşjaldan fyrir	Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
<b>Meltingarfæri</b>	Mjög algengar	Ógleði/uppköst
	Algengar	Niðurgangur
	Sjaldgæfar	Kviðverkirş
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 Kuldahrollur Sótthiti 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 bólusettingum útlím

\*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 stöð var tilkynnt um bráða úttaugalömun í andliti (eða lömun) hjá þremur þátttakendum í Spikevax-hópnum og einum þátttakanda í lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk bóluefnið komu tilföllin upp 22, 28 og 32 dögum eftir skammt 2.

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

¶ Ofsakláði hefur komið fram annaðhvort mjög skyndilega (innan nokkurra daga frá bólusetningu) eða síðkomin (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 1. inndælingu og 11 dagar eftir 2. inndælingu.

Miðgildi tímalengdar var 4 dagar eftir fyrri inndælinguna og 4 dagar eftir síðari inndælinguna.

♥ Tilkynnt var um tvö alvarleg tilfelli bólgu í andliti hjá bólusettingum 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 og höfðu greinst sermijákvæðir 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 ónæmissvörum við örvunarskammti af Spikevax 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 grunnbólusetningu. Í opnum hluta þessarar rannsóknar fengu 167 þessara þátttakenda stakan örvunarskammt (0,25 ml, 50 míkrogrömm) a.m.k. 6 mánuðum eftir 2. skammt grunnbólusetningarinnar. Aukaverkanamynstrið sem kom fram eftir örvunarskammtinn (0,25 ml, 50 míkrogrömm) var svipað og eftir 2. skammt grunnbólusetningarinnar.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Hjartavöðvabólga*

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

Þessi aukna hættu hjá ungum karlmönnum eftir 2. bólusetningarskammtinn af Spikevax hefur verið rannsókuð 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 annari 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) inniheldur 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 hnappis 1 (S-2P) svo gaddapróteinið verði stöðugt í réttri lögun fyrir samruna. Eftir inndælingu í vöðva taka frumur og dren-eitlarnir á stungustaðnum upp fitunanóagnirnar, 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

#### *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 þekkta 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. A.m.k. þrjú 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.

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 (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. Verkun bóluefnisins í heild og eftir lykildurshópum kemur fram í töflu 4.

**Tafla 4. Greining aðalverkunar bóluefnisins: staðfest COVID-19<sup>#</sup> óháð alvarleika sem kemur fram 14 dögum eftir 2. skammt – PPS**

Aldurs- hópur (ár)	Spikevax			Lyfleysa			% verkunar bóluefnis (95% CI)*
	Þátt- takendur N	COVID- 19 tilfelli n	Tíðni COVID-19 tilfella á hver 1.000 einstaklingsár	Þátt- 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 einkennum eða 1 einkennum í öndunarferum. 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 uppfyllti aðeins viðmið súrefnismettunar (SpO<sub>2</sub>) fyrir alvarlega sjúkdóma (≤93% við venjulegt andrúmsloft).

Verkun Spikevax 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 samhliða sjúkdóma tengda aukinni áhættu á alvarlegu tilfelli COVID-19.

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

Verið er að meta öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax í yfirstandandi 2. stigs, slembaðri, blindaðri rannsókn með samiburði 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 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 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 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 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 (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 samiburði við lyfleysu (NCT04649151) þar sem lagt er mat á öryggi, aukaverkanabyrði bóluefnisins (reactogenicity) og verkun Spikevax hjá unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára. Þátttakendur með þekktu 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 eða saltvatnslyfleysu með eins mánaðar millibili.

Viðbótarverkunargreining var gerð hjá 3.181 þátttakanda sem fékk 2 skammta af annaðhvort Spikevax (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 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 öndunarferum. Tilfelli byrjuðu 14 dögum eftir 2. skammtinn.

Engin COVID-19 tilfelli með einkennum voru í Spikevax 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 ára til og með 25 ára (n=296) í fullorðinsrannsókninni. Þátttakendurnir höfðu engar ónæmis- eða veirufræðilegar 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 á aldrinum 12 ára 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 a.m.k. [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 veirufræðilegar 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 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 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 (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 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 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 margfeldis meðaltals (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 (margfeldis meðaltalsþéttni (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 sem voru 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 hópanir 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 bóluefnisins. 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 5 og með ára*

Yfirstandandi 2./3. stigs rannsókn var gerð til að leggja mat á öryggi, þol, aukaverkanabyrði bóluefnisins 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 bóluefnis í rannsókninni var metin á tímabilinu þegar B.1.1.529 (ómíkrón) var ríkjandi afbrigði í umferð.

Verkun bóluefnis 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; punktmát  $\geq$ 0,8). Hækkun margfeldismeðaltals (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 5 og 6).

**Tafla 5. 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**

		6 mánaða til og með 23 mánaða n=230	18 ára til og með 25 ára n=291	6 mánaða til og með 23 mánaða/ 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	1.780,7 (1.606,4; 1.973,8)	1.390,8 (1.269,1; 1.524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	Já
		Mótefnasvörun % (95% CI) <sup>d</sup>	Mótefnasvörun % (95% CI) <sup>d</sup>	Munur á mótefnasvörunartíðni % (95% CI) <sup>e</sup>	
		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 hærri 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 hærri en 0,67 með punktmat >0,8 og lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir mismun á mótefnasvörunartíðni eru hærri 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 herra en 4 x LLOQ, eða minnst 4-föld hækkun ef upphafsgildið er jafnt og eða herra 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 6. 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
		Mótefnasvörun % (95% CI) <sup>d</sup>	Mótefnasvörun % (95% CI) <sup>d</sup>	Munur á mótefna- svörunar- tíðni % (95% CI) <sup>e</sup>	
		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 lágstu magngreiningarmörkum (LLOQ) kemur 0,5 x LLOQ. Í stað gilda sem voru hærri 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 hærri en 0,67 með punktmat >0,8 og lægri mörk 2-hliða 95% CI fyrir mismun á mótefnasvörunartíðni eru hærri en -10%, með punktmat >-5%.

<sup>c</sup> Endanleg margfeldismeðaltalsþéttni mótefna (GMC) fyrir AU/ml var ákvörðuð með SARS-CoV-2 mÍkróhlutleysandi 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 herra en 4 x LLOQ, eða minnst 4-föld hækkun ef upphafsgildið er jafnt og eða herra 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 var metið hjá einstaklingum á aldrinum 6 mánaða og eldri, þ.m.t. 3.768 einstaklingum á aldrinum 65 ára og eldri. Verkun Spikevax 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 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 rannsóknarstofufuprófum komu fram (þ. á m. aukning á sýrufurum, virkjuðum trombóplastíntíma að hluta (APTT) og fíbrínógen). Niðurstöður benda til þess að eiturhrif á menn séu lítil.

### Eiturverkanir á erfðaeftni/krabbameinsvaldandi áhrif

*In vitro* og *in vivo* rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni voru gerðar með nýjum fituefnisþætti bóluæfnisins, SM-102. Niðurstöður benda til þess að eiturverkanir á erfðaeftni 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 bóluæftni sem innihélt sama magn af mRNA (100 míkrogrömm) og önnur innihaldseftni staks skammts af Spikevax 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 mótefnasvörun kom fram hjá móðurdýrum fyrir þörun og fram til loka rannsóknarinnar á 21. degi mjólkurmyndunar og einnig í fósturum 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 bóluæftnið berst yfir fylgju eða skilst út í brjóstamjólki.

## 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-dimýristóýl-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 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifa og Spikevax 0,1 mg/ml stungulyf, ördreifa)

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 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifa og Spikevax 0,1 mg/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 geymsluskilyrðum og geymslutíma þess.

Spikevax 50 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 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifa og Spikevax 0,1 mg/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 hettuglösunum 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 fleira þiðnað hettuglas 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 hettuglösin og þau skal geyma við 2 °C til 8 °C fram að notkun.

#### Spikevax 50 míkrogrömm stungulyf, ördreifna í áfylltri sprautu

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

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þiðingu, 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**

### Fjölskammta hettuglös

*Spikevax 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifna*

5 ml ördreifna í fjölskammta hettuglasi (gler af gerð 1 eða sambærilegt gleri af gerð 1 eða hringlaga ólefín-fjölliða með innri hindrunarhúð) með tappa (klóróbútýlgúmmí) og rauðu smelluloki úr plasti með innsigli (úr áli).

Pakkingastærð: 10 fjölskammta hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 5 ml.

*Spikevax 0,1 mg/ml stungulyf, ördreifna*

2,5 ml ördreifna í fjölskammta hettuglasi (gler af gerð 1 eða sambærilegt gleri af gerð 1 eða hringlaga ólefín-fjölliða 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.

#### Spikevax 50 míkrogrömm stungulyf, ördreifna í áfylltri sprautu

0,5 ml ördreifna 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. Ekki nota áfylltu sprautuna til að gefa hlutarúmmálið 0,25 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.

Geymið hettuglasið og áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

## Fjölskammta hettuglas

Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

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

### Spikevax 0,2 mg/ml stungulyf, ördreifja

Að hámarki tíu (10) skammta (0,5 ml hver) eða að hámarki tuttugu (20) skammta (0,25 ml hver) má draga upp úr hverju hettuglasi (rautt smellulok).

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

Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja að unnt sé að gefa að hámarki 10 skammta með 0,5 ml eða að hámarki 20 skammta með 0,25 ml.

Gangið úr skugga um að hettuglasið sé með rautt smellulok og lyfjaheitið sé Spikevax 0,2 mg/ml. Ef hettuglasið er með blátt smellulok og lyfjaheitið er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skal leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

Þíðið hvert fjölskammta hettuglas fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan (tafla 7). Þegar hettuglasið hefur þiðnað í kæli skal geyma það við stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

Tafla 7. 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	1klst.

**Leiðbeiningar eftir þíðingu**

**Órofið hettuglas**

**Hámarkstímar**

- 30 dagar: Kæli, innan 1 mánaða geymsluþjónu, 2° til 8°C
- 24 klst.: Eðla geymsla upp að stofuhita, 8° til 25°C
- EDA**
- 14 dagar: Kæli, innan 12 mánaða geymsluþjónu, 2°C til 8°C
- 24 klst.: Eðla geymsla upp að stofuhita, 8° til 25°C



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

**Hámarkstími**

- 19 klst.: Kæli eða stofuhiti

Halda skal hitastigi á hettuglasinu á milli 2°C og 25°C. Smátt hvencer farga á lyfinu (döggefningu og tíma) á markámið á hettuglasinu.

Fargló hettuglas sem búið er að stinga ná í eðla 19 klst.



Dragðu hvem skammt af bóluefni upp úr hettuglasinu með því að nota nýja sæfða nál og sprautu fyrir hverja inndælingu til að koma í veg fyrir að smit berist milli einstaklinga. Nota skal skammtinn í sprautunni tafarlaust.

Þegar búið er að stinga nál í hettuglasið til að draga upp fyrsta skammtinn skal nota bóluefnið tafarlaust og farga því eftir 19 klst.

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

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

### Spikevax 0,1 mg/ml stungulyf, ördreifja

Fimm (5) skammta (0,5 ml hver) eða að hámarki tíu (10) skammta (0,25 ml hver) má draga upp úr hverju hettuglasi (blátt smellulok).

Gangið úr skugga um að hettuglasið sé með blátt smellulok og lyfjaheitið sé Spikevax 0,1 mg/ml. Ef hettuglasið er með blátt smellulok og lyfjaheitið er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 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.

Viðbótarmagn er í hverju hettuglasi til að tryggja að unnt sé að gefa 5 skammta með 0,5 ml eða að hámarki 10 skammta sem eru hver um sig 0,25 ml.

Þíðið hvert fjölskammta hettuglas fyrir notkun samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan (tafla 8). Þegar hettuglasið hefur þíðnað í kæli skal geyma það við stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

**Tafla 8. 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 eftir þíðingu**

**Órófið hettuglas**

**Hámarksstímar**

**30 dagar**  
Kæli  
Innan 9 mánaða geymsluþótt  
2° || 8°C

**24 klst.**  
Kæli geymsla upp að stofuhita  
8° || 25°C

EDA

**14 dagar**  
Kæli  
Innan 12 mánaða geymsluþótt  
2°C || 8°C

**24 klst.**  
Kæli geymsla upp að stofuhita  
8° || 25°C

**Eftir að fyrsti skammtur hefur verið draginn upp**

**Hámarksstími**

**19 klst.**  
Kæli eða stofuhiti

Holur skal hitastigið á hettuglasinu á milli 2°C og 25°C. Svört hvenær löngu á lyftu (dagisöfnun og tími) á metiméða hettuglasins.

Forgið hettuglas sem búið er að slinga nál í eftir 19 klst.

Dragðu hvern skammt af bóluefni upp úr hettuglasinu með því að nota nýja sæfða nál og sprautu fyrir hverja inndöngun til að koma í veg fyrir að smit berist milli einstaklinga. Notu skal skammtinn í sprautunni tafarlaust.

Þegar búið er að slinga nál í hettuglasið til að draga upp fyrsta skammtinn skal nota bóluefnið tafarlaust og farga því eftir 19 klst.

Forgið skal öllu ónotuðu bóluefni eða úrgang í samræmi við gildandi reglur.

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



### Spikevax 50 míkrogrömm stungulyf, ördreifna 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. Ekki nota áfylltu sprautuna til að gefa hlutarúmmálið 0,25 ml.

Spikevax kemur í stakskammta, áfylltri sprautu (án nálar) sem inniheldur 0,5 ml (50 míkrogrömm) mRNA og skal 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 9). Þegar sprautan hefur þíðnað í kæli skal geyma hana við stofuhita í 15 mínútur fyrir gjöf.

**Tafla 9. Leiðbeiningar um þíðingu fyrir 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 50 míkrogrömm. Ef lyfjaheitið er Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 eða Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 skal leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þá samsetningu.

#### *Leiðbeiningar um meðhöndlun fyrir áfylltu sprauturnar*

- 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 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).
- Fjarlægjið 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/1/20/1507/001  
EU/1/20/1507/002  
EU/1/20/1507/003

### **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>.