

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. Þetta gerir það að verkum 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, stungulyf, ördreifa  
COVID-19 mRNA bóluefni (með kirnisebreytingum [nucleoside modified])

## 2. INNIHALDSLÝSING

Fjölskammta hettuglas sem inniheldur 10 skammta sem eru 0,5 ml hver eða að hámarki 20 skammta sem eru 0,25 ml hver.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 100 míkrogrömm af mRNA (messenger RNA) (innfellt í SM-102 fitunanóagnir).

Einn skammtur (0,25 ml) inniheldur 50 míkrogrömm af mRNA (mRNA) (innfellt í SM-102 fitunanóagnir).

Einþátta mRNA (messenger RNA) með hettu á 5' endanum, sem myndað er með frumlausri *in vitro* umritun úr samsvarandi DNA-sniðmátum, sem kóðar fyrir stöðugt gaddaprótein (S), prótein SARS-CoV-2 veirunnar).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreifa  
Hvít eða 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 12 ára og eldri.

Notkun bóluefnisins skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### Grunnbólusetning

##### *Einstaklingar 12 ára og eldri*

Spikevax er gefið í 2 (tveimur) 100 míkrogrömm skömmum (0,5 ml hvor). Mælt er með að gefa síðari skammtinn 28 dögum eftir fyrri skammtinn (sjá kafla 4.4 og 5.1).

##### *Örvunarskammtur*

##### *Einstaklingar 18 ára og eldri*

Gefa má Spikevax örvunarskammt í vöðva (0,25 ml, sem inniheldur 50 míkrog mRNA og er helmingur grunnbólusetningarskammtsins) a.m.k. 6 mánuðum eftir annan skammt, hjá sjúklingum 18 ára og eldri. Ákvörðun um hvenær og hverjum skuli gefa þriðja skammt af Spikevax skal byggja á tiltækum gögnum um klínískt notagildi bóluefnisins, að teknu tilliti til takmarkaðra öryggisupplýsinga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á að hægt sé að skipta Spikevax út fyrir önnur COVID-19 bóluefni til að ljúka grunnbólusetningunni eða örvunarskammtinum (0,25 ml, 50 míkrogrömm). Einstaklingar sem hafa fengið einn skammt af Spikevax (0,5 ml, 100 míkrogrömm) eiga að fá annan skammt af Spikevax (0,5 ml, 100 míkrogrömm) til að ljúka grunnbólusetningarlotunni.

#### *Verulega ónæmisbældir einstaklingar 12 ára og eldri*

Verulega ónæmisbældum einstaklingum má gefa þriðja skammt (0,5 ml, 100 míkrogrömm) þegar a.m.k. 28 dagar eru liðnir frá skammti tvö (sjá kafla 4.4).

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Spikevax bóluefnisins hjá börnum og unglingum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Aldraðir*

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá öldruðum einstaklingum sem eru  $\geq 65$  ára.

#### Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegasti stungustaðurinn er axlarvöðvi.

Lyfið má hvorki gefa í æð, undir húð eða 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 gefnar upp í kafla 4.4.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um 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 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 ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf bóluefnisins.

Mælt er með nánu eftirliti í a.m.k. 15 mínútur eftir gjöf bóluefnisins. Ekki skal gefa síðari skammtinn þeim einstaklingum sem urðu fyrir bráðaofnæmi við fyrri skammt Spikevax.

#### Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin hættta er á hjartavöðvabólgu (myocarditis) og gollurshússbólgu (pericarditis) komið fyrir 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 eftir annan bólusetningarskammtinn og oftast hjá yngri karlmönnum (sjá kafla 4.8).

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að framvinda hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu eftir bólusetningu sé ekki frábrugðin framvindu hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu almennt.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu vera vakandi fyrir teiknum og einkennum hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu. Bólusettingum einstaklingum skal leiðbeint um að leita tafarlaust til læknis ef þeir fá (bráð og þrálát) einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu, svo sem 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.

Áhættan á hjartavöðvabólgu eftir þriðja skammt (0,5 ml, 100 míkrogrömm) eða örvunarskammt (0,25 ml, 50 míkrogrömm) af Spikevax hefur ekki enn verið skilgreind.

### Kvíðatengd viðbrögð

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

### Samhliða veikindi

Bólusetningu skal fresta hjá einstaklingum með háan sóttthita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

### Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og með 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 dreyrasýki) þar sem blæðingar eða marblettir geta komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

### Ónæmisbældir einstaklingar

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

Ráðleggingar um að íhuga þriðja skammt (0,5 ml) hjá verulega ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.2) eru byggðar á takmörkuðum mótetnamælingum hjá sjúklingum sem eru ónæmisbældir eftir ígræðslu fastalíffæris (solid organ transplantation).

### Verkunartími

Sá tími sem bóluefnið ver bólusetta einstaklinga er óþekktur og er enn í mati með áframhaldandi klínískum rannsóknum.

### Takmarkanir á verkun bóluefnisins

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

### Hjálparefni með þekkta verkun

#### *Natríum*

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,5 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Samhliða gjöf Spikevax og annarra bóluefna hefur ekki verið rannsökuð.

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

#### Meðganga

Takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun Spikevax á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Aðeins skal íhuga gjöf Spikevax á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur er meiri en hugsanlega áhætta fyrir móður og fóstur.

#### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Spikevax skilst út í brjóstamjól.

#### 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 eða 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 um öryggi

##### *Þátttakendur 18 ára og eldri*

Öryggi Spikevax var metið í þriðja stigs, blindaðri (observer blind) slembirannsókn með lyfleysu sem fer fram í Bandaríkjunum á 30.351 þátttakanda 18 ára og eldri og er enn í gangi. 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%) þátttakenda voru 18-64 ára og 7520 (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 við bóluefninu (reactogenicity) var örlítið lægri hjá eldri þátttakendum.

Á heildina litið komu sumar aukaverkanir oftast fyrir hjá yngri aldurshópum: tíðni bólgu 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 17 ára

Öryggisupplýsingum fyrir Spikevax hjá unglíngum var safnað í annars/þriðja stigs, blindaðri (observer blind) slembirannsókn með lyfleysu, sem er enn í gangi og fer fram í Bandaríkjunum á 3.726 þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Spikevax (n = 2.486) eða lyfleysu (n = 1.240) (NCT04649151). Lýðfræðileg einkenni voru svipuð meðal þátttakenda sem fengu Spikevax og þeirra sem fengu lyfleysu.

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

### Þátttakendur 18 ára og eldri (örvunarskammtur)

Öryggi, viðbrögð við bóluefninu (reactogenicity) og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax eru metin í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blind) rannsókn með lyfleysu sem er enn í gangi til að ákvarða skammta hjá þátttakendum 18 ára og eldri (NCT04405076). Í þessari rannsókn 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 að hafa fengið seinni skammt grunnbólusetningarinnar. Aukaverkanir sem safnað var (solicited) eftir örvunarskammtinn (0,25 ml, 50 míkrogrömm) voru áþekkar aukaverkunum eftir seinni skammtinn í grunnbólusetningunni.

### Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu hjá einstaklingum 12 ára og eldri settar upp í töflu

Eftirfarandi upplýsingar um öryggi eru byggðar á gögnum sem var safnað í klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 30.351 fullorðnum einstaklingum ≥18 ára, annarri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 3.726 þátttakendum á aldrinum 12 til 17 ára og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir sem greint var frá eru skráðar í eftirfarandi tíðniflokkum:

- Mjög algengar (≥1/10)
- Algengar (≥1/100 til <1/10)
- Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)
- Mjög sjaldgæfar (≥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 1).

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
<b>Blóð og eitlar</b>	Mjög algengar	Eitlastækkun*
<b>Ónæmiskerfi</b>	Ekki vitað	Bráðaofnæmi Ofnæmi
<b>Taugakerfi</b>	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Svimi
	Mjög sjaldgæfar	Bráð úttaugalömun í andliti** Minnkað snertinæmi

<b>Hjarta</b>	Koma örsjaldan fyrir	Hjartavöðvabólga Gollurshússbólga
<b>Meltingarfæri</b>	Mjög algengar	Ógleði/uppköst
	Algengar	Niðurgangur
<b>Húð og undirhúð</b>	Algengar	Útbrot
	Tíðni ekki þekkt	Regnbogaroði
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	Mjög algengar	Vöðvaverkir Liðverkir
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Mjög algengar	Verkur á stungustað Þreyta Kuldahrollur Hiti Bólga á stungustað
	Algengar	Roðapöt á stungustað Ofsakláði á stungustað Útbrot á stungustað Síðkomin viðbrögð á stungustað***
	Sjaldgæfar	Kláði á stungustað
	Mjög sjaldgæfar	Andlitsbólga****

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

\*\*Meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð tilkynntu þrjú þátttakendur um úttaugalömun í andliti í Spikevax hópnum og einn þátttakandi í lyfleysuhópnum. Í hópnum sem fékk bóluefnið komu tilfelli upp 22, 28 og 32 dögum eftir skammt 2.

\*\*\*Miðgildi tímans fram að tilkomu tilfella var 9 dagar eftir fyrri inndælinguna og 11 dagar eftir seinni inndælinguna. Miðgildi tímalengdar var 4 dagar eftir fyrri inndælinguna og 4 dagar eftir seinni inndælinguna.

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

Viðbrögð við bóluefninu 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.

### Lýsing á völdum aukaverkunar

#### Hjartavöðvabólga

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

Þessi aukna hætta hjá ungum karlmönnum eftir annan bólusetningarskammtinn af Spikevax hefur verið rannsökuð í tveimur stórum evrópskum lyfjafaraldsfræðilegum rannsóknum. Ein rannsóknin sýndi að á 7 daga tímabili eftir annan skammtinn voru um 1,316 (95% CI 1,299 - 1,333) viðbótar tilvik af hjartavöðvabólgu hjá 12-29 ára karlmönnum á hverja 10.000 samanborið við einstaklinga sem ekki fengu lyfið. Í annarri rannsókn, á 28 daga tímabili eftir annan skammtinn, voru 1,88 (95% CI 0,956 - 2,804) viðbótar tilvik af hjartavöðvabólgu hjá 16-24 ára karlmönnum 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, láta lotunúmer fylgja ef mögulegt er.

til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## 4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá tilvikum um ofskömmun.

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, önnur bóluefni gegn veirum, ATC-flokkur: J07BX03

#### Verkunarháttur

Spikevax 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 hneppis 1 (S-2P) til að 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 bæði svar T- og B-frumna í myndun hlutleysandi mótefna sem geta stuðlað að vörn gegn COVID-19.

#### Verkun hjá fullorðnum

Rannsóknin hjá fullorðnum var slembiröðuð, þriðja stigs blinduð (observer-blind) klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu (NCT04470427) sem útilokaði einstaklinga sem voru ónæmisbældir eða höfðu fengið ónæmisbælandi meðferð síðastliðna sex mánuði, en einnig voru þungaðar konur og þeir sem voru með þekkta sögu um SARS-CoV-2 útilokaðir frá þátttöku. Þátttakendur með HIV-sjúkdóm sem er í jafnvægi voru ekki útilokaðir. Bóluefni gegn influensu má gefa 14 dögum fyrir eða 14 dögum eftir skammt Spikevax. Í það minnsta þrjú mánuðir þurftu að líða frá gjöf blóð-/plasmalyfs eða ónæmisglóbúlíns til þess að hægt 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 (vísað til þess sem „hópur samkvæmt rannsóknaráætlun“ (Per Protocol Set, PPS)), náði til 28.207 einstaklinga sem fengu annað hvort Spikevax (n=14.134) eða lyfleysu (n=14.073), með neikvæða SARS-CoV-2 stöðu við upphaf. Rannsóknarþýði hóps samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS) samanstóð af 47,4% kvenna, 52,6% körlum, 79,5% voru hvítir, 9,7% af afrískum uppruna, 4,6% af asískum uppruna og 6,2% voru af öðrum uppruna. 19,7% þýðisins voru af rómönskum uppruna. Miðgildi aldurs hjá einstaklingum var 53 ár (á bilinu: 18-94). Skammtarammi síðari skammtsins var -7 til +14 dagar (áætlaður á degi 29) var tekinn með í rannsókninni. 98% bólusettra fengu síðari skammtinn 25-35 dögum eftir skammt 1 (sem samsvarar -3 til +7 dögum í kringum 28 daga millibilið).

COVID-19 tilfelli voru staðfest með RT PCR prófi (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT PCR) og af klínískri úrskurðarnefnd. Heildarverkun bóluefnisins raðað miðað við lykilaldurshópa koma fram í töflu 2.

**Tafla 2: Greining aðalverkunar bóluefnisins: Staðfest COVID-19<sup>#</sup>óháð alvarleika sem kemur fram 14 dögum eftir síðari skammtinn – hópur samkvæmt rannsóknaráætlun**

Aldurs-	Spikevax	Lyfleysa	
---------	----------	----------	--

hópur (ár)	Þátt-takendur N	COVID-19 tilfelli n	Tíðni COVID-19 tilfella á hver 1.000 einstaklings-ár	Þátt-takendur N	COVID-19 tilfelli n	Tíðni COVID-19 tilfella á hver 1.000 einstaklings-ár	% Verkun bóluefnis (95% CI)*
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 þarf að hafa skilað jákvæðri niðurstöðu á RT-PCR prófi og sýna að minnsta kosti 2 altæk einkenni eða 1 einkenni í öndunarfærum. Tílfelli sem komu fram 14 dögum eftir síðari skammtinn.

\*Verkun bóluefnis og 95% öryggismörk CI byggt á lagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu

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

Meðal allra þátttakenda 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 alvarlega sýkingu voru 9 lagðir inn á sjúkrahús og þar af 2 lagðir inn á gjörgæsludeild. Meginhluti hinna alvarlegu tilfellanna uppfylltu aðeins viðmið súrefnismettunar (SpO2) fyrir alvarlega sjúkdóma ( $\leq 93\%$  við venjulegt andrúmsloft).

Verkun Spikevax sem vörn gegn COVID-19, burtséð frá fyrri sýkingu með SARS-CoV-2 (ákvarðað með mótefnamælingu og nefkoksstroki við upphaf rannsóknar), 14 dögum eftir skammt 2 var 93,6% (95% öryggisbil 88,6, 96,5%).

Einnig sýndu undirhópagreiningar á aðalverkunarendapunktinum fram á svipaða verkun milli kynja, þjóðernis og þátttakendum með samhliða sjúkdóma tengda aukinnar áhættu á alvarlegu tilfelli COVID-19.

#### Verkun hjá unglíngum 12 til 17 ára

Unglingarannsóknin er annars/þriðja stigs, blinduð (observer blind) slembirannsókn með samanburði við lyfleysu (NCT04649151) til að meta öryggi, viðbrögð við bóluefninu (reactogenicity) og verkun Spikevax 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 eða saltvatns-lyfleysu með eins mánaðar millibili.

Viðbótar verkunargreining var gerð hjá 3.181 þátttakanda sem fengu 2 skammta af annaðhvort Spikevax (n = 2.139) eða lyfleysu (n = 1.042) og höfðu neikvæða SARS CoV-2 stöðu við upphaf rannsóknar í hópi samkvæmt rannsóknaráætlun (PPS). Milli þátttakenda sem fengu Spikevax og þeirra sem fengu lyfleysu var enginn áberandi munur á lýðfræði eða undirliggjandi sjúkdómum.

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

Engin COVID-19 tilfelli með einkennum voru í Spikevax hópnum og 4 COVID-19 tilfelli með einkennum í lyfleysuhópnum.

#### Ónæmissvörun hjá unglíngum 12 til 17 ára



Greining til að sýna fram á að verkun sé ekki lakari (non-inferiority analysis) sem mat SARS-CoV-2 50% hlutleysandi títra og mótefnasvörun 28 dögum eftir skammt 2 var gerð hjá undirhópunum þar sem ónæmissvörun var metin skv. rannsóknaráætlun (Per-Protocol) á aldrinum 12 til 17 ára (n = 340) í unglingarannsókninni og á aldrinum 18 til 25 ára (n = 296) í fullorðins rannsókninni. 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 unglingum 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 af svörunartíðni munur > -10%) voru uppfyllt.

#### Ónæmissvörun hjá þátttakendum 18 ára og eldri – eftir örvunarskammt (0,25 ml, 50 míkrogrömm)

Öryggi, viðbrögð við bóluefninu (reactogenicity) og ónæmissvörun við örvunarskammti af Spikevax eru metin í 2. stigs, slembiraðaðri, blindaðri (observer-blind) rannsókn með lyfleysu sem er enn í gangi til að ákvarða skammta hjá þátttakendum 18 ára og eldri (NCT04405076). Í þessari rannsókn fengu 198 þátttakendur tvo skammta (0,5 ml, 100 míkrogrömm með eins mánaðar millibili) af Spikevax 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 seinni skammt grunnbólusetningarinnar. Stakur örvunarskammtur (0,25 ml, 50 míkrogrömm) reyndist skila hækkun margfeldismeðaltals (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 margfeldismeðaltals (GMFR) hlutleysandi mótefna var 1,53 (95% CI: 1,32; 1,77) 28 dögum eftir skammt 2 (grunnbólusetning) samanborið við 28 dögum eftir örvunarskammtinn.

#### Aldraðir

Spikevax var metið hjá einstaklingum 12 ára og eldri, þar á meðal 3.768 einstaklingum 65 ára og eldri. Verkun Spikevax var sambærileg á milli eldri einstaklinga ( $\geq 65$  ára) og yngri einstaklinga (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).

#### Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **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 æxlu og þroska.

#### Almenn eiturhrif

Rannsóknir á almennum eiturhrifum voru gerðar í 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 afturkræfanleg bólga og roði á stungustað og skammvinnar og afturkræfar breytingar á

rannsóknarstofuförum sáust (þ.á.m. aukning á sýrufrumum, virkjaður hlutfallslegur þromboplastíními og fíbrínógen). Niðurstöður benda til þess að eiturhrif á menn séu lítil.

#### Eiturverkun á erfðæfni/krabbameinsvaldandi áhrif

*In vitro* og *in vivo* rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni voru gerðar fyrir nýja fituefnisþátt bóluæfnisins, SM-102. Niðurstöður benda til þess að eiturverkanir á erfðæfni hjá mönnum séu mjög litlar. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

#### Eiturhrif á æxlun

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska var 0,2 ml skammtur af bóluæfni sem innihélt sama magn m RNA (100 míkrogrömm) og önnur innihaldsefni staks skammts af Spikevax handa mönnum gefinn kvenrottum í vöðva í fjögur skipti: 28 og 14 dögum fyrir þörun og á 1. og 13. degi meðgöngu. Mótefnasvörun SARS-CoV-2 kom fram hjá mæðrum fyrir þörun og fram til loka rannsóknarinnar á 21. degi mjólkurmyndunar, en einnig í fóstri og afkvæmum. Engar aukaverkanir komu fram í kvenrottum á fíjosemi, meðgöngu, þroska fósturs og afkvæma eða þroska eftir got. Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort Spikevax bóluæfnið flyst yfir fylgju eða berst í brjóstamjólki.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Lípið SM-102 (heptadekan-9-yl 8-((2-hydroxyetyl)[6-oxo-6-(undekýloxý)hexýl]amín)oktanóat)

Kólesteról

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

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

Trómetamól

Trómetamól hýdróklóríð

Ediksýra

Natríumasetat trífýdrat

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

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

### **6.3 Geymsluþol**

#### Óopnað hettuglas

9 mánuðir við -25° til -15°C.

Hægt er að geyma óopnað bóluæfni í kæli við 2°C til 8°C, varið ljósi, í mest 30 daga. Á þessu tímabili má úthluta allt að 12 klukkustundum til flutninga.

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

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

#### Hettuglas sem búið er að stinga nál í

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika efnisins í 19 klukkustundir við 2°C til 25°C eftir að nál var stungið fyrst inn (innan 30 daga leyfilega notkunartímabilsins við 2°C til 8°C og 24 klukkustunda leyfilega notkunartímabilsins við 8°C til 25°C).. Hvað varðar örverufræði ætti að nota bóluæfnið samstundis. Ef bóluæfnið er ekki notað samstundis ber notandinn ábyrgð á geymsluskilyrðum og geymslutíma bóluæfnisins.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið frosið við  $-25^{\circ}\text{C}$  til  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymið ekki í meiri kulda en  $-50^{\circ}\text{C}$ .

Upplýsingar um geymsluskilyrði eftir þíðingu og fyrstu opnun má finna í kafla 6.3.

Flutningur á þíðnum hettuglögum með bóluefni á fljótandi formi við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ .

Ef ekki er hægt að flytja efnið við  $-50^{\circ}\text{C}$  til  $-15^{\circ}\text{C}$  þá benda fyrirbyggjandi gögn til þess að það sé hægt að flytja eitt eða fleira þíðið hettuglas með bóluefni á fljótandi formi í allt að 12 klukkustundir við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$  (innan 30 daga geymsluþolstímabilsins við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ ). Þegar það hefur verið þíðið og flutt með bóluefni á fljótandi formi við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$ , skal ekki endurfrysta hettuglösina og geyma skal hettuglösina við  $2^{\circ}\text{C}$  til  $8^{\circ}\text{C}$  þar til komið er að notkun þeirra.

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml ördreifa í hettuglasi úr gleri (gerð 1 eða af sambærilegri gerð) með tappa (klóróbútýlgúmmi) og plasthettu sem hægt er að taka af með innsigli (úr áli).

Hvert hettuglas inniheldur 5 ml.

Pakkningastærð: 10 fjölskammta hettuglös.

#### 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.

Bóluefnið er tilbúið til notkunar eftir þíðingu.

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

Spikevax hettuglös eru fjölskammta.

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

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

Viðbótarmagn er í hverju glasi til að hægt sé að tryggja gjöf tíu 0,5 ml skammta eða að hámarki 20 0,25 ml skammta.

Þíðin hettuglös og áfylltar sprautur má meðhöndla í herbergisbirtu.

#### Frystigeymsla

**Geymið frosið á billnu**  
 **$-25^{\circ}\text{C}$  til  $-15^{\circ}\text{C}$ .**

Geymið ekki í meiri kulda  $-50^{\circ}\text{C}$

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.




## Þíðilð hvert heftuglas fyrir notkun

Hettuglasamyndir eru aðeins til skýringar

**2 klst. og 30 mínútur í kæll**

**2° til 8°C**  
(Innan 30 daga geymsluþolsins við 2°C til 8°C)

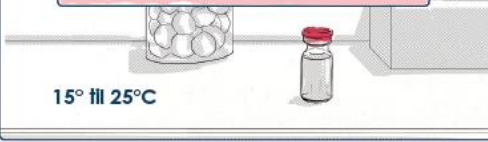


Láttð heftuglaslð standa við stofuhita í 15 mínútur áður en bóluafnlð er geflð

EÐA

**1 klst. við stofuhita**

**15° til 25°C**



## Leiðbeiningar eftir þíðingu

**Óroflð heftuglas**

Hámarkslími

**30**  
dagar

Hámarkslími

2° til 8°C

**24**  
klst.

Kóla geymsla upp að stofuhita

8° til 25°C



**Eftir að fyrsti skammtur hetur verlð dreglun upp**

Hámarkslími

**19**  
klst.

Kóla geymsla og allt að stofuhita

Halda skal hitastigi á heftuglasinu á milli 2° og 25° C. Skrálð hvencer farga á lyfinu (dagsetningu og tíma) á merklmíða heftuglassins

Farglð heftuglasl sem búlð er að stluga nál í eflir 19 klst.



Dragðu hvern skammt af bóluafnl upp úr heftuglasinu með því að nota nýja sæflða nál og sprautu fyrir hverja lnnclælingu til að koma í veg fyrir að smit berst milll einstaklinga.  
**Nota skal skammtlun í sprautunni tafarlaust.**

**Þegar búlð er að stluga nál í heftuglaslð til að draga upp fyrsta skammtlun skal nota bóluafnlð tafarlaust og farga því eflir 19 klst.**

Farga skal öllu ónotuðu bóluafnl eða úrgangl í samræmt við glldandl reglur.

**ALDREI má frysta bóluafnl sem búlð er að þíða**

## Lyfjagjöl

Hringsnúlð heftuglasinu varlega eflir þíðingu og í hvert slun áður en skammtur er dreglun upp. Bóluafnlð er fllbúll til notkunar þegar það hefur verlð þlft. **Hrslð hvorkl né þynnllð.**

Skoðlð hvern skammt fyrir lnnclælingu til að:

Ganga úr skugga um að vöklun sé **hlvur** eða **beihlvur** í bæðl heftuglasl og sprautu

Ganga úr skugga um að rétt magn sé í sprautunni

Bóluafnlð getur lnnhaldlð hlvar eða hálfagagnsæjar agnl.

Ef skammturllun er rangur, eða upplltun og áðrar agnl er til staðar, má ekk gefa bóluafnlð.



## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.  
Calle Monte Esquinza 30  
(28010) Madrid

Spánn

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1507/001

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. janúar 2021

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. október 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

12/2021

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