

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nuvaxovid dispersie injectabilă
Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză care conține 10 doze a câte 0,5 ml.

O doză (0,5 ml) conține 5 micrograme de proteină spike* SARS-CoV-2 și ca adjuvant Matrix-M.

Conținut de adjuvant Matrix-M per doză de 0,5 ml: Frație-A (42,5 micrograme) și Frație-C (7,5 micrograme) de extract de *Quillaja saponaria* Molina.

* Produsă cu tehnologia ADN-ului recombinant, utilizând un sistem de expresie baculoviral într-o linie celulară de insecte derivată din celulele Sf9 ale speciei *Spodoptera frugiperda*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă (injecție).

Dispersia este incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă (pH 7,2)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nuvaxovid este indicat pentru imunizare activă pentru prevenirea COVID-19 cauzată de virusul SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 12 ani și peste.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta de 12 ani și peste

Nuvaxovid este administrat intramuscular în cadrul unei scheme de vaccinare cu 2 doze a câte 0,5 ml fiecare. Se recomandă administrarea celei de-a doua doze la 3 săptămâni după prima doză (vezi pct. 5.1).

Nu există date disponibile cu privire la interșanjabilitatea Nuvaxovid cu alte vaccinuri împotriva COVID-19 pentru a finaliza schema de vaccinare primară. Persoanelor cărora li s-a administrat o primă doză de Nuvaxovid trebuie să li se administreze a doua doză de Nuvaxovid pentru a finaliza schema de vaccinare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nuvaxovid la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele în vârstă cu vârsta ≥ 65 de ani.

Mod de administrare

Nuvaxovid este indicat numai pentru injectare intramusculară, de preferat în mușchiul deltoid în partea superioară a brațului.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu orice alte vaccinuri sau medicamente.

Pentru măsurile de precauție ce trebuie luate înainte de administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind manipularea și eliminarea vaccinului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

Evenimentele de anafilaxie au fost raportate cu vaccinuri împotriva COVID-19. Trebuie să fie întotdeauna disponibile tratament și supraveghere medicală adecvată în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Se recomandă observarea atentă timp de cel puțin 15 minute după vaccinare. Nu trebuie administrată o a doua doză de vaccin persoanelor care au prezentat anafilaxie la prima doză de Nuvaxovid.

Reacții legate de anxietate

În asociere cu vaccinarea pot apărea reacții asociate cu anxietatea, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții asociate stresului ca răspuns psihogen la administrarea injecției cu acul. Este importantă luarea măsurilor de precauție pentru a evita leziunile cauzate de leșin.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu boală acută febrilă severă sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau a febrei cu valori reduse nu trebuie să întârzie vaccinarea.

Trombocitopenia și tulburări de coagulare

Similar altor injectări intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu precauție la persoanele cărora li se administrează terapie anticoagulantă sau celor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (cum este hemofilia), deoarece poate apărea hemoragie sau echimoză după administrarea intramusculară la aceste persoane.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului au fost evaluate într-un număr limitat de persoane imunocompromise. Eficacitatea Nuvaxovid poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise.

Durata protecției

Durata protecției oferite de vaccin nu este cunoscută, deoarece este încă în curs de a fi determinată prin studii clinice în desfășurare.

Limitări ale eficacității vaccinului

Persoanele pot să nu fie protejate complet până la 7 zile după a doua doză. Similar tuturor vaccinurilor, vaccinarea cu Nuvaxovid poate să nu ofere protecție tuturor persoanelor vaccinate.

Excipienți

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Potasiu

Acest vaccin conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea Nuvaxovid în asociere cu vaccinuri gripale inactivate a fost evaluată la un număr limitat de participanți dintr-un substudiu explorator al unui studiu clinic, vezi pct. 4.8 și pct. 5.1.

Răspunsul imun împotriva SARS-CoV-2 a fost mai scăzut atunci când Nuvaxovid a fost administrat concomitent cu vaccinul gripal inactivat. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

Administrarea concomitentă de Nuvaxovid cu alte vaccinuri nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Există date limitate privind administrarea Nuvaxovid la femeile gravide. Studiile la animale nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale, vezi pct. 5.3.

Administrarea Nuvaxovid la femeile gravide trebuie luată în considerare atunci când beneficiile potențiale depășesc orice riscuri potențiale pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Nuvaxovid se excretă în laptele uman.

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la Nuvaxovid a femeilor care alăptează este neglijabilă.

Fertilitate

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere, vezi pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nuvaxovid nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Participanți cu vârsta de 18 ani și peste

Siguranța Nuvaxovid a fost evaluată într-o analiză intermediară a datelor cumulate din 5 studii clinice aflate în desfășurare desfășurate în Australia, Africa de Sud, Marea Britanie, Statele Unite și Mexic. În momentul analizei, un total de 49.950 de participanți cu vârsta de 18 ani și peste au primit cel puțin o doză de Nuvaxovid (n=30.058) sau placebo (n=19.892). La momentul vaccinării, vârsta mediană a fost de 48 de ani (interval între 18 și 95 de ani). Durata mediană a urmăririi a fost de 70 de zile după Administrarea dozei 2, cu 32.993 (66 %) de participanți care finalizează mai mult de 2 luni post-doză 2.

Din datele de reactivitate cumulate, care includ participanți cu vârsta de 18 ani și peste, înrolați în cele două studii de fază 3 care au primit orice doză de Nuvaxovid (n=20 055) sau placebo (n=10 561), cele mai frecvente reacții adverse au fost sensibilitate la locul injecției (75 %), durere la locul injecției (62 %), oboseală (53 %), mialgie (51 %), durere de cap (50 %), stare de rău (41 %), artralgie (24 %) și greață sau vărsături (15 %). Reacțiile adverse au fost de obicei ușoare până la moderate ca severitate cu o durată mediană mai mică sau egală cu 2 zile pentru evenimente locale și mai mică sau egală cu 1 zi pentru evenimente sistemice după vaccinare.

În general, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse la grupurile de vârstă mai tinere: incidența sensibilității la locul injecției, durere la locul injecției, oboseală, mialgie, durere de cap, stare generală de rău, artralgie, greață sau vărsături a fost mai mare la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și sub 65 de ani, comparativ cu cei cu vârsta de 65 de ani și peste.

Reacțiile adverse locale și sistemice au fost raportate mai frecvent după Doza 2 decât după Doza 1.

Vaccinurile antigripale sezoniere autorizate cu virus inactivat au fost administrate concomitent participanților în aceeași zi cu Doza 1 a Nuvaxovid (n=217) sau placebo (n=214) în mușchiul deltoid al brațului opus la 431 de participanți înrolați în substudiul explorator de Fază 3 (2019nCoV-302). Frecvența reacțiilor adverse locale și sistemice la populația de studiu a virusului gripal a fost mai mare decât cea din populația principală de studiu, după Doza 1, atât în cazul celor cărora li s-a administrat Nuvaxovid, cât și al celor cu placebo.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Siguranța Nuvaxovid la adolescenți a fost evaluată în cadrul unei analize intermediare a porțiunii de expansiune pediatrică a unui studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, în curs de desfășurare (Studiul 2019nCoV-301). Datele privind siguranța au fost colectate în Statele Unite ale Americii de la 2 232 participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu și fără dovezi de infecție anterioară cu SARS CoV-2, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Nuvaxovid (n=1 487) sau placebo (n=745). Caracteristicile demografice au fost similare atât în grupul la care s-a administrat Nuvaxovid, cât și în grupul la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost sensibilitatea la locul de injectare (71%), durerea la locul de injectare (67%), cefaleea (63%), mialgia (57%), oboseala (54%), starea generală de rău (43%), greața sau vărsăturile (23%), artralgia (19%), tumefierea la locul de injectare (19%), pirexia (17%) și înroșirea la locul de injectare (17%). La adolescenții cu vârsta de la 12 la 17 ani s-a observat mai frecvent febră, în comparație cu adulții, frecvența fiind „foarte frecvente” după a doua doză la adolescenți. Reacțiile adverse au fost în general de severitate ușoară până la moderată, cu o durată mediană mai mică sau egală cu 2 zile pentru evenimentele locale și mai mică sau egală cu 1 zi pentru evenimentele sistemice, în urma vaccinării.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos în funcție de următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupări de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice la Nuvaxovid la persoane cu vârsta de 12 ani și peste

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
Tulburări hematologice și limfatice			Limfadenopatie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială ^d
Tulburări gastro-intestinale	Greață și vărsături ^a		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie Eritem Prurit Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie ^a Artralgie ^a		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sensibilitate la nivelul locului de injectare ^a	Înroșire la nivelul locului de injectare ^{a,c}	Prurit la nivelul locului de injectare

	Durere la nivelul locului de injectare ^a Oboseală ^a Stare de rău ^{a,b}	Tumefiere la nivelul locului de injectare ^a Pirexie ^c Frisoane Durere la nivelul extremităților	
--	--	---	--

a Au fost observate frecvențe mai mari ale acestor evenimente după a doua doză.

b Acest termen a inclus, de asemenea, evenimente raportate ca manifestări de tip gripal

c Acest termen include atât înroșirea la nivelul locului de injectare, cât și eritem la nivelul locului de injectare (frecvente).

d Hipertensiunea arterială nu a fost raportată la populația de adolescenți din studiul clinic.

e La adolescenții cu vârsta de la 12 la 17 ani s-a observat mai frecvent febră, în comparație cu adulții, frecvența fiind „foarte frecvente” după a doua doză la adolescenți.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pe parcursul studiilor clinice, a fost observată o incidență crescută a hipertensiunii ca urmare a vaccinării cu Nuvaxovid (n = 46, 1,0 %) comparativ cu placebo (n = 22, 0,6 %) la adulții mai în vârstă, în cele 3 zile ulterioare vaccinării.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#) și să includă numărul de lot/serie dacă este disponibil.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. În eventualitatea unei supradoze, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și un posibil tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Vaccin, alte vaccinuri virale, Codul ATC: J07BX03

Mecanism de acțiune

Nuvaxovid este compus dintr-o proteină spike (S) SARS-CoV-2 recombinantă a de lungime completă, purificată și stabilizată în conformația de prefuziune. Adăugarea de adjuvante Matrix-M pe bază de saponină facilitează activarea celulelor sistemului imunitar înăscut, ceea ce potențează amploarea răspunsului imun specific proteinei S. Cele două componente ale vaccinului determină răspunsurile imune ale celulelor B și T la proteina S, inclusiv anticorpii neutralizanți, care pot contribui la protecția împotriva COVID-19.

Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică, siguranța și imunogenitatea Nuvaxovid sunt evaluate în două studii pivot, controlate cu placebo, de fază 3, Studiul 1 (2019nCoV-301) desfășurat în America de Nord și Studiul

2 (2019nCoV-302) desfășurat în Regatul Unit și un studiu de Fază 2a/b, Studiul 3, desfășurat în Africa de Sud.

Studiu 1 (2019nCoV-301)

Studiul 1 este un studiu continuu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, cu un studiu principal pentru adulți efectuat la participanții cu vârsta de 18 ani și peste în Statele Unite și Mexic și o porțiune de expansiune pediatrică la participanți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, efectuată în Statele Unite.

Participanți cu vârsta de 18 ani și peste

În momentul înrolării în studiul principal pentru adulți, participanții au fost stratificați în funcție de vârstă (18 până la 64 de ani și ≥ 65 de ani) și au fost repartizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra Nuvaxovid sau placebo. Studiul a exclus participanții care au fost semnificativ imunocompromiși din cauza bolii imunodeficienței; cu cancer activ sub chimioterapie; cărora li s-a administrat terapie imunosupresoare cronică sau cărora li s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate din sânge în termen de 90 de zile; participantele însărcinate sau care alăptează; cei care au un istoric de COVID-19 diagnosticat și confirmat de laborator. Participanții cu comorbiditate subiacentă stabilă clinic au fost incluși ca participanți cu infecție cu HIV bine controlată.

Înrolarea adulților finalizată în februarie 2021. Participanții vor fi urmăriți timp de până la 24 de luni după a doua doză pentru evaluări ale siguranței și eficacității împotriva COVID-19. În urma colectării de date suficiente privind siguranța pentru a susține cererea de autorizare de urgență, destinatarii inițiali ai placebo au fost invitați să li se administreze două injecții de Nuvaxovid la distanță de 21 de zile și beneficiarii inițiali ai Nuvaxovid pentru a li se administra două injecții cu placebo la interval de 21 de zile („transfer în regim orb”). Tuturor participanților li s-a oferit posibilitatea de a continua să fie urmăriți în cadrul studiului.

Populația de analiză primară a eficacității (denumită în setul de analiză per-protocol [PP-EFF]) a inclus 25.452 de participanți care au primit fie Nuvaxovid ($n = 17.312$), fie placebo ($n = 8.140$), au primit două doze (Doza 1 în ziua 0; Doza 2 în ziua 21, mediana la 21 de zile [IQR 21-23], intervalul 14-60), nu au experimentat o abatere de la protocol și nu au avut dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 pe parcursul a 7 zile după a doua doză.

Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate în rândul participanților care au primit Nuvaxovid și al celor care au primit placebo. În setul de analiză PP-EFF pentru participanții care au primit Nuvaxovid, vârsta mediană a fost de 47 de ani (interval: 18 până la 95 ani); 88 % ($n = 15.264$) au avut vârsta de 18 până la 64 de ani și 12 % ($n = 2.048$) au avut vârsta de 65 și peste; 48 % au fost de sex feminin; 94 % au fost din Statele Unite și 6 % din Mexic; 76 % au fost de rasă caucaziană; 11 % au fost de rasă neagră sau afro-americană, 6 % au fost indieni americani (inclusiv nativi americani) sau nativi din Alaska și 4 % au fost asiatici; și 22 % au fost hispanici sau latino. Cel puțin o comorbiditate preexistentă sau caracteristici ale stilului de viață asociate cu un risc crescut de COVID-19 sever au fost prezente la 16.493 (95 %) de participanți. Comorbiditățile au inclus: obezitate (indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m²); boală pulmonară cronică; diabet zaharat de tip 2, boală cardiovasculară; boală renală cronică; sau virusul imunodeficienței umane (HIV). Alte caracteristici cu risc ridicat au inclus vârsta ≥ 65 de ani (cu sau fără comorbidități) sau vârsta < 65 ani cu comorbidități și/sau condiții de viață sau de muncă care implică expunerea frecventă cunoscută la SARS-CoV-2 sau în circumstanțe dens populate.

Cazurile de COVID-19 au fost confirmate prin reacția în lanț polimerază (PCR) printr-un laborator central. Eficacitatea vaccinului este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Eficacitatea vaccinului împotriva COVID-19 confirmat prin PCR cu debut la 7 zile după a doua vaccinare ¹ - Set de analiză PP-EFF; Studiul 2019nCoV-301

Subgrupă	Nuvaxovid			Placebo			% Eficacitatea vaccinului (95 % ÎÎ)
	Nr. participa nți	Nr. cazuri de COVID-19 (%) ²	Rata de incidență pe an la 1.000 de persoane ²	Nr. participa nți N	Nr. cazuri de COVID-19 (%) ³	Rata de incidență pe an la 1.000 de persoane ²	
Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea							
Toți participanții	17.312	14 (0,1)	3,26	8.140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9, 94,6) ^{3,4}

¹ VE evaluat la participanții fără abateri majore de la protocol, care sunt seronegativi (pentru SARS-CoV-2) la vizita inițială și nu au o infecție SARS-CoV-2 confirmată de laborator cu debut al simptomelor până la 6 zile după a doua doză și care au efectuat schema completă prescrisă de vaccin de studiu.

² Rata medie de incidență a bolii pe an din 1.000 de persoane.

³ Pe baza modelului logaritmic al ratei de incidență a infecției cu COVID-19 confirmată prin PCR utilizând regresia Poisson cu grupul de tratament și stratul de vârstă ca efecte fixe și variația puternică a erorilor, unde $VE = 100 \times (1 - \text{risc relativ})$ (Zou 2004).

⁴ Atins criteriul final de evaluare primar a eficacității pentru succes cu un interval de încredere legat mai scăzut (LBCI) >30% la analiza primară de confirmare planificată

Eficacitatea vaccinului Nuvaxovid pentru a preveni instalarea COVID-19 la șapte zile după administrarea dozei 2 a fost de 90,4 % (95 % ÎI 82,9 – 94,6). Nu s-au raportat cazuri severe de COVID-19 la cei 17.312 participanți ai Nuvaxovid comparativ cu 4 cazuri severe de COVID-19 raportate la cei 8.140 de pacienți cărora li s-a administrat placebo din setul de analiză PP-EFF.

Analizele subgrupului privind criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea au indicat estimări similare ale punctelor de eficacitate pentru participanții la sex masculin și feminin și grupurile rasiale, precum și pentru participanții cu comorbidități medicale asociate cu un risc crescut de COVID-19. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea globală a vaccinului la participanții care au prezentat un risc crescut de COVID-19 sever, inclusiv cei cu 1 sau mai multe comorbidități care cresc riscul de COVID-19 sever (de exemplu, IMC ≥ 30 kg/m², boală pulmonară cronică, diabet zaharat de tip 2, boală cardiovasculară și boală renală cronică).

Rezultatele privind eficacitatea reflectă înrolarea care a avut loc în timpul perioadei în care tulpinile clasificate ca

Variante de îngrijorare sau Variante de interes au circulat predominant în cele două țări (SUA și Mexic) în care s-a desfășurat studiul. Datele de secvențiere au fost disponibile pentru 61 din cele 77 de cazuri finale (79 %). Dintre acestea, 48 din 61 (79 %) au fost identificate ca Variante de preocupare sau Variante de interes. Cele mai frecvente variante de preocupare identificate au fost: Alpha cu 31/61 de cazuri (51 %), Beta (2/61, 4 %) și Gamma (2/61, 4 %), în timp ce cele mai frecvente variante de interes au fost Iota cu 8/61 de cazuri (13 %) și Epsilon (3/61, 5 %).

Eficacitate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

Evaluarea eficacității și a imunogenității Nuvaxovid la participanții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a avut loc în Statele Unite în porțiunea de expansiune pediatrică în curs de desfășurare a studiului de fază 3, multicentric, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo 2019nCoV-301. Un total de 1 799 participanți, repartizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra două doze de Nuvaxovid (n=1 205) sau placebo (n=594) prin injecție intramusculară la interval de 21 zile a reprezentat populația de eficacitate per protocol. Participanții cu infecție confirmată sau infecție anterioară determinată de SARSCoV-2 la momentul randomizării nu au fost incluși în analiza primară a eficacității.

Înrolarea adolescenților a fost finalizată în iunie 2021. Participanții vor fi urmăriti timp de până la 24 luni după a doua doză, pentru evaluări ale siguranței, eficacității și imunogenității împotriva COVID-19. În urma colectării de date dintr-o perioadă de urmărire a siguranței cu durată de 60 zile, adolescenții cărora li s-a administrat inițial placebo au fost invitați să li se administreze două injecții de Nuvaxovid la interval de 21 zile, iar cei cărora li s-a administrat inițial Nuvaxovid să li se administreze două injecții placebo la interval de 21 zile („transfer încrucișat în regim orb”). Tuturor participanților li s-a oferit oportunitatea de a fi urmăriti în continuare în studiu.

COVID-19 a fost definit ca primul episod de COVID-19 de intensitate ușoară, moderată sau severă, confirmat prin test PCR, cu cel puțin unul sau mai multe simptome predefinite din fiecare categorie de severitate. COVID-19 de intensitate ușoară a fost definit ca prezența febrei, a tusei cu debut nou sau a cel puțin 2 sau mai multe simptome suplimentare de COVID-19.

Au existat 20 de cazuri de COVID-19 de intensitate ușoară, confirmat prin test PCR (Nuvaxovid, n=6 [0,5%]; placebo, n=14 [2,4%]) ducând la o estimare punctuală a eficacității de 79,5 % (Î 95 %: 46,8%, 92,1%).

La momentul analizei, varianta de preocupare (VOC) Delta (liniile B.1.617.2 și AY) reprezenta varianta predominantă care circula în SUA și a fost implicată în toate cazurile din care sunt disponibile date de secvențiere (11/20, 55 %).

Imunogenitatea la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani

S-a efectuat o analiză a răspunsului în anticorpi neutralizanți ai SARS-CoV-2 la 14 zile după doza 2 (Ziua 35) la participanți adolescenți seronegativi pentru anticorpi împotriva nucleoproteinelor (NP) SARS-CoV-2 și cu test PCR negativ la momentul inițial. Răspunsurile în anticorpi neutralizanți au fost comparate cu cele observate la participanții adulți seronegativi/cu test PCR negativ cu vârsta cuprinsă între 18 și 25 ani din studiul principal pentru adulți (Setul de analiză format din Populația de imunogenitate per protocol (PP-IMM) după cum se prezintă în Tabelul 3. Demonstrarea non-inferiorității necesită îndeplinirea a următoarelor trei criterii: limita inferioară a Î 95% bilateral pentru raportul mediilor geometrice ale titrurilor (MGT) (MGT de la 12 la 17 ani/MGT de la 18 la 25 ani) să fie > 0,67; estimarea punctuală a raportului MGT să fie $\geq 0,82$, iar limita inferioară a Î 95% bilateral pentru diferența ratelor de seroconversie (RSC) (RSC de la 12 la 17 ani minus RSC de la 18 la 25 ani) să fie > -10%. Aceste criterii de non-inferioritate au fost îndeplinite.

Tabelul 3: Raportul ajustat al mediilor geometrice ale titrurilor de anticorpi neutralizanți la testul de microneutralizare pentru virusul SARS-CoV-2 de tip sălbatic la ziua 35 în general și prezentat în funcție de grupa de vârstă (Setul de analiză PP-IMM)¹

Test	Momentul specific	Expansiunea pediatrică (de la 12 la 17 ani) N=390	Studiul principal pentru adulți (de la 18 la 25 ani) N=416	De la 12 la 17 ani față de de la 18 la 25 ani
		MGT Î 95 % ²	MGT Î 95 % ²	RMG Î 95 % ²
Microneutralizare (1/diluție)	Ziua 35 (14 zile după Doza 2)	3 859,6 (3 422,8, 4 352,1)	2 633,6 (2 388,6, 2 903,6)	1,46 (1,25, 1,71) ³

Abrevieri: ANCOVA = analiza covarianței; Î = interval de încredere; RMG = raportul MGT, care este definit ca raportul a 2 MGT pentru compararea a 2 cohorte de vârstă; MGT = media geometrică a titrurilor; LLOQ = limita inferioară de cuantificare; MN = microneutralizare; N = numărul de participanți din Setul de analiză PP-IMM specific pentru testare în fiecare parte a studiului, cu răspuns non-absent la fiecare vizită; PP-IMM = Imunogenitate per protocol; SARS-CoV-2 = coronavirusul 2 care provoacă sindrom respirator acut.

¹ Tabelul include numai participanții din grupul cu vaccin activ.

² S-a efectuat o analiză ANCOVA cu cohorta de vârstă ca efect principal și anticorpii neutralizanți la testarea MN la momentul inițial drept covariabilă pentru a estima RMG. Valorile răspunsului individual înregistrate a fi mai mici decât LLOQ au fost stabilite la jumătate din LLOQ.

³ Reprezintă (n1, n2) populațiile definite ca:

n1 = numărul de participanți în studiul principal la adulți (cu vârsta între 18 și < 26 ani) cu rezultat non-absent pentru anticorpii neutralizanți

n2 = numărul de participanți în expansiunea pediatrică (cu vârsta între 12 și <18 ani) cu rezultat non-absent pentru anticorpii neutralizanți

Studiul 2 (2019nCoV-302)

Studiul 2 este un studiu continuu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 84 de ani în Regatul Unit. În momentul înrolării, participanții au fost stratificați în funcție de vârstă (cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani; 65 până la 84 de ani) pentru a li se administra Nuvaxovid sau placebo. Studiul a exclus participanții care au fost semnificativ imunocompromiși din cauza bolii imunodeficienței; cu diagnostic curent sau tratament pentru cancer; cu boală/afecțiune autoimună; cărora li s-a administrat terapie imunosupresoare cronică sau cărora li s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate din sânge în decurs de 90 de zile; cu tulburări de sângerare sau utilizare continuă a anticoagulantelor; cu istoric de reacții alergice și/sau șoc anafilactic; sarcină; sau un istoric de diagnostic de COVID-19 confirmat de laborator. Au fost incluși participanții cu boală stabilă din punct de vedere clinic, definită drept boală care nu necesită o modificare semnificativă a terapiei sau spitalizare pentru agravarea bolii în timpul celor 4 săptămâni înainte de înrolare. Participanții cu infecție stabilă cunoscută cu HIV, virusul hepatitei C (VHC) sau virusul hepatitei B (VHB) nu au fost excluși din înrolare.

Înrolarea a fost finalizată în noiembrie 2020. Participanții sunt urmăriți timp de până la 12 luni după schema primară de vaccinare pentru evaluări ale siguranței și eficacității împotriva COVID-19.

Populația de analiză primară a eficacității (PP-EFF) a inclus 14.039 de participanți care au primit fie Nuvaxovid (n = 7.020), fie placebo (n = 7019), au primit două doze (Doza 1 în ziua 0; Doza 2 la mediana de 21 de zile (IQR 21-23), intervalul 16-45), nu au experimentat o abatere de la protocol și nu au avut dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 pe parcursul a 7 zile după a doua doză.

Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate în rândul participanților cărora li s-a administrat Nuvaxovid și participanților care au primit placebo. În setul de analiză PP-EFF pentru participanții cărora li s-a administrat Nuvaxovid, vârsta mediană a fost de 56,0 ani (interval: 18-84 ani); 72 % (n = 5,067) au avut între 18 și 64 de ani; și 28 % (n = 1.953) au avut vârsta cuprinsă între 65 și 84 de ani; 49 % au fost de sex feminin; 94 % au fost de rasă caucaziană; 3 % au fost de rasă asiatică; 1 % au fost de rase mixte; <1 % au fost de rasă neagră sau afro-americană; și <1 % au fost hispanici sau latino; și 45 % au avut cel puțin o comorbiditate.

Tabelul 4: Analiza eficacității vaccinului împotriva COVID-19 confirmată de PCR cu debut la cel puțin 7 zile după a doua vaccinare - (populația PP-EFF): Studiul 2 (2019nCoV-302)

Subgrupă	Nuvaxovid			Placebo			% Eficacitatea vaccinului (95 % Î)
	Nr. participanți	Cazuri de COVID-19 n (%)	Rata de incidență pe an la 1.000 de persoane ¹	Nr. participanți	Cazuri de COVID-19 n (%)	Rata de incidență pe an la 1.000 de persoane ¹	
Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea							
Toți participanții	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2, 94,6) ^{2,3}
Analizele subgrupului privind criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea							
cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani:	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7, 94,9) ²

cu vârstă cuprinsă între 65 și 84 ani:	1,953	1 (0,10) ²	---	1,957	9 (0,9) ²	---	88,9 % (20,2, 99,7) ⁴
--	-------	-----------------------	-----	-------	----------------------	-----	-------------------------------------

¹ Rata medie de incidență a bolii pe an din 1000 de persoane.

² Pe baza modelului liniar logaritm de manifestare, utilizând regresia modificată Poisson cu funcția de legătură logaritmă, grupul de tratament și straturile (grupul de vârstă și regiunea grupată) ca efecte fixe și variație robustă a erorilor [Zou 2004].

³ A atins criteriul final de evaluare primar al eficacității pentru succes cu un interval de încredere legat mai scăzut (LBCI) >30 %, eficacitatea a fost confirmată la analiza interimară.

⁴ Pe baza modelului Clopper-Pearson (din cauza câtorva evenimente), Î 95 % calculat utilizând metoda binomială exactă Clopper-Pearson ajustată pentru timpul de supraveghere total.

Aceste rezultate reflectă înrolarea care a avut loc în perioada de timp când varianta B.1.17 (Alpha) a circulat în Marea Britanie. Identificarea variabilei Alfa s-a bazat pe eroarea vizată a genei S de către PCR. Datele au fost disponibile pentru 95 din cele 106 de cazuri finale (90 %). Dintre acestea, 66 din 95 (69 %) au fost identificate ca variantă Alpha cu celelalte cazuri clasificate ca non-Alpha.

Nu s-au raportat cazuri severe de COVID-19 la cei 7.020 de participanți cu Nuvaxovid comparativ cu 4 cazuri severe de COVID-19 raportat la cei 7.019 pacienți care au primit placebo din setul de analiză PP-EFF.

Substudiul de administrare în asociere cu vaccinurile gripale de sezon autorizate

Per ansamblu, 431 de participanți au fost vaccinați în asociere cu vaccinuri antigripale inactivate; 217 participanți la substudiu li s-a administrat Nuvaxovid și 214 efectuat placebo. Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate în rândul participanților cărora li s-a administrat Nuvaxovid și al participanților cărora li s-a administrat placebo. În setul de analiză a imunogenității per protocol (PP-IMM) pentru participanții care au primit Nuvaxovid (n = 191), vârsta mediană a fost de 40 ani (interval: 22 până la 70 ani); 93 % (n = 178) au avut vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani și 7 % (n = 13) au avut vârsta cuprinsă între 65 și 84; 43 % au fost de sex feminin; 75 % au fost de rasă caucaziană; 23 % au fost de rasă mixtă sau din minorități etnice; și 27 % au avut cel puțin o comorbiditate. Administrarea concomitentă nu a avut ca rezultat nicio modificare a răspunsurilor imunitare antigripale, așa cum este măsurată prin testul de inhibare a hemaglutinării (HAI). S-a observat o reducere de 30 % a răspunsurilor anticorpilor la Nuvaxovid, conform evaluării printr-un test anti-spike Igg cu rate de seroconversie similare cu cele ale participanților cărora nu li s-a administrat vaccinul antigripal concomitent (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Studiul 3 (2019nCoV-501)

Studiul 3 este un studiu continuu de fază 2a/b, multicentric, randomizat, în regim orb pentru observator, controlat cu placebo, la participanți HIV-negativi cu vârsta cuprinsă între 18 și 84 de ani și persoane care trăiesc cu HIV (PLWH) cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani în Africa de Sud. PLWH au fost stabile din punct de vedere medical (fără infecții oportuniste), efectuând terapie antiretrovirală foarte activă și stabilă și având o încărcătură virală HIV-1 <1000 copii/ml.

Înrolarea a fost finalizată în noiembrie 2020. .

Populația de analiză primară a eficacității (PP-EFF) a inclus 2.770 de participanți care au primit fie Nuvaxovid (n = 1.408), fie placebo (n = 1.362), li s-au administrat două doze (Doza 1 în ziua 0; Doza 2 în ziua 21), nu au experimentat o abatere de la protocol și nu au avut dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 pe parcursul a 7 zile după a doua doză.

Caracteristicile demografice și inițiale au fost echilibrate în rândul participanților care au primit Nuvaxovid și al participanților cărora li s-a administrat placebo. În setul de analiză PP-EFF pentru participanții cărora li s-a administrat Nuvaxovid, vârsta mediană a fost de 28 ani (interval: 18-84 ani); 40 % au fost de sex feminin; 91 % au fost de rasă neagră/afro-americană; 2 % au fost de rasă

caucaziană; 3 % au fost de rase mixte; 1 % au fost de rasă asiatică; și 2 % au fost hispanici sau latino; și 5,5 % erau infectați cu virusul HIV.

A fost cumulat un total de 147 de cazuri de COVID-19 ușoare, moderate sau severe în rândul tuturor participanților adulți, seronegativi (la SARS-CoV-2) la momentul inițial, pentru analiza completă (Setul de analiză PP-EFF) a criteriului final de evaluare a eficacității, cu 51 (3,62 %) de cazuri pentru Nuvaxovid față de 96 (7,05 %) de cazuri pentru placebo. Eficacitatea rezultată a vaccinului, pentru Nuvaxovid, a fost de 48,6 % (Î 95 %: 28,4, 63,1).

Aceste rezultate reflectă înrolarea care a avut loc în perioada de timp când varianta B.1.351 (Beta) a circulat în Africa de Sud.

Vârșnici

Nuvaxovid a fost evaluat la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste. Eficacitatea Nuvaxovid a fost consecventă între persoanele vârstnice (≥ 65 ani) și persoanele tinere (între 18 și 64 de ani).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Nuvaxovid la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenția COVID-19, vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Studiile de genotoxicitate in vitro au fost efectuate cu adjuvantul Matrix-M. S-a demonstrat că adjuvantul este non-genotoxic. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate. Nu se anticipează carcinogenitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-a efectuat un studiu de toxicitate asupra dezvoltării și asupra reproducerii la șobolanii femele cărora li s-au administrat patru doze intramusculare (două înainte de împerechere; două în timpul gestației) de 5 micrograme de proteină SARS-CoV-2 rS (aproximativ de 200 de ori mai mult față de doza la om de 5 micrograme pe bază ajustată în funcție de greutate) cu 10 micrograme de adjuvant Matrix-M (aproximativ de 40 de ori mai mult față de doza la om de 50 de micrograme pe bază ajustată în funcție de greutate). Nu s-au observat efecte adverse legate de vaccin asupra fertilității, sarcinii/alăptării sau dezvoltării embrionului/fătului și a puilor până în Ziua 21 postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofostat de sodiu heptahidrat
Dihidrogenofostat de sodiu monohidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

Adjuvant (Matrix-M)

Colesterol
Fosfatidilcolină (inclusiv all-rac- α -tocoferol)
Dihidrogenofostat de potasiu Clorură de potasiu
Dihidrogenofostat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant: vezi și pct. 2.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau diluat.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

9 luni la 2 °C - 8 °C, protejat de lumină.

S-a demonstrat că vaccinul nedeschis Nuvaxovid este stabil până la 12 ore la 25 °C. Temperatura de 25 °C nu se recomandă pentru păstrare sau transport, dar poate ghida deciziile de utilizare în cazul fluctuațiilor temporare de temperatură în perioada de păstrare de 9 luni la temperaturi cuprinse între 2 °C până la 8 °C.

Flacon punctat

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 6 ore la 2 °C până la 25 °C de la momentul primei puncționări cu acul până la administrare.

Din punct de vedere microbiologic, după prima deschidere (prima puncționare cu acul), vaccinul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de dispersie într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop (bromobutil sau cauciuc) și un sigiliu din aluminiu cu capac albastru rabatabil.

Fiecare flacon conține 10 doze de 0,5 ml.

Mărime ambalaj: 10 flacoane multidoză

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare și administrare

Acest vaccin trebuie manipulat de un profesionist din domeniul sănătății folosind tehnici aseptice pentru a asigura sterilitatea fiecărei doze.

Pregătirea pentru utilizare:

- Vaccinul este gata de utilizare.
- Vaccinul nedeschis trebuie depozitat la 2 °C până la 8 °C și păstrat în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Imediat înainte de utilizare, se scoate flaconul de vaccin din cutia ținută la frigider.
- A se înregistra data și ora eliminării pe eticheta flaconului. A se utiliza în decurs de 6 ore după prima punționare.

Inspectați flaconul:

- A se roti ușor flaconul multidoză înainte de extragerea dozei și în intervalul dintre fiecare extragere a dozei. A nu se agita.
- Fiecare flacon multidoză conține o dispersie de culoare incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă.
- A se inspecta vizual conținutul flaconului pentru particule și/sau decolorări vizibile înainte de administrare. A nu se administra vaccinul dacă acestea sunt prezente.

Administrați vaccinul:

- Este inclusă o cantitate în exces per flacon pentru a vă asigura că se pot extrage maximum zece (10) doze a câte 0,5 ml fiecare.
- Fiecare doză a câte 0,5 ml este extrasă într-o seringă sterilă cu ac steril pentru a fi administrată prin injectare intramusculară, de preferat în mușchiul deltoid de la nivelul părții superioare a brațului.
 - A nu se amesteca vaccinul în aceeași seringă cu niciun alt vaccin sau medicament.
 - A nu se acumula vaccin în exces din flacoane multiple.

Depozitare după prima punționare cu acul:

- Nuvaxovid nu conține conservant. A se depozita flaconul deschis între 2 °C și 25 °C timp de până la 6 ore după prima punționare, vezi secțiunea 6.3.

Aruncare:

- A se arunca acest vaccin dacă nu este utilizat în decurs de 6 ore după prima punționare a flaconului, vezi pct. 6.3.

Eliminare:

- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1618 /001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2, Off SoliPoonawalla Road, Hadapsar, Pune - 411028, Maharashtra, India

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

SK Bioscience Co., Ltd., 150, Saneopdanji-gil,
Pungsan-eup, 36618, Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

În vederea urgenței de sănătate publică declarate la nivel internațional și în scopul asigurării unei aprovizionări anticipate, acest medicament face obiectul unei exceptări temporare, ce permite dependența de testarea controlată a seriilor, realizată la unitatea/unitățile înregistrată/e aflată/e într-o țară terță. Această exceptare încetează la data de 31 martie 2022. Implementarea convențiilor privind controlul seriilor la nivelul UE, inclusiv a variațiilor necesare în cazul condițiilor autorizării de punere pe piață, trebuie finalizată până la data de 31 martie 2022, cel târziu.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Eliberarea oficială a seriei

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervenții de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a asigura o calitate constantă a produsului pe parcursul perioadei de valabilitate, DAPP trebuie să furnizeze informații suplimentare privind stabilitatea produsului finit.	31 ianuarie 2023
Pentru a asigura o calitate constantă pe parcursul ciclului de viață al produsului, DAPP trebuie să armonizeze în mod adecvat standardele de referință și să analizeze limitele de potență ale produsului finit, atunci când devin disponibile date suplimentare.	31 iulie 2022

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT ETICHETĂ CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nuvaxovid dispersie injectabilă
Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE)

Fiecare doză conține 5 micrograme de proteină spike SARS-CoV-2 recombinantă, cu adjuvant Matrix-M

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Adjuvant Matrix-M: Frație-A și Frație-C de extract de *Quillaja saponaria* Molina

Excipienți: dihidrogenofostat de sodiu heptahidrat, dihidrogenofostat de sodiu monohidrat, dihidrogenofostat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, colesterol, fosfatidilcolină (inclusiv all-rac- α -tocoferol), dihidrogenofostat de potasiu, clorură de potasiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă
10 flacoane multidoză
Fiecare flacon conține 10 doze a câte 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

A se citi prospectul înainte de utilizare.



Pentru mai multe informații, scanați sau vizitați
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După prima punșionare, a se păstra la temperaturi cuprinse între 2 °C și 25 °C, a se utiliza în decurs de 6 ore.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Cehia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1618/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nuvaxovid dispersie injectabilă
Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 doze a câte 0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
După prima punționare, a se păstra la temperaturi cuprinse între 2°C și 25°C, a se utiliza în decurs de 6 ore.

Data:

Ora:

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Nuvaxovid dispersie injectabilă Vaccin COVID-19 (recombinant, cu adjuvant)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra vaccinul, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nuvaxovid și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Nuvaxovid
3. Cum se administrează Nuvaxovid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nuvaxovid
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nuvaxovid și pentru ce se utilizează

Nuvaxovid este un vaccin utilizat pentru prevenirea COVID-19 cauzată de virusul SARS-CoV-2.

Nuvaxovid este administrat persoanelor cu vârsta de 12 ani și peste.

Vaccinul face ca sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului) să producă anticorpi și globule albe specializate care acționează împotriva virusului, pentru a asigura protecție împotriva COVID-19. Niciunul dintre componentele acestui vaccin nu poate cauza COVID-19.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Nuvaxovid

Nuvaxovid nu trebuie administrat

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Nuvaxovid, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată o reacție alergică severă sau care pune viața în pericol după ce vi s-a administrat orice altă injecție cu vaccin sau după ce vi s-a administrat Nuvaxovid în trecut,
- ați leșinat vreodată după orice injecție efectuată cu acul,
- aveți febră mare (peste 38 °C) sau infecție severă. Cu toate acestea, vi se poate administra vaccinul dacă aveți febră ușoară sau o infecție a căilor respiratorii superioare, cum ar fi răceala,
- aveți probleme de sângerare, vă învinețiți ușor sau utilizați un medicament pentru a preveni cheagurile de sânge,

- sistemul dvs. imunitar nu funcționează corect (imunodeficiență) sau luați medicamente care slăbesc sistemul imunitar (cum sunt corticosteroizii în doze mari, imunosupresoare sau medicamente pentru cancer).

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur(ă)), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Nuvaxovid.

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca schema de vaccinare cu 2 doze de Nuvaxovid să nuprotejeze toate persoanele vaccinate și nu se cunoaște durata protecției .

Copii

Nuvaxovid nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 12 ani. În prezent nu sunt date disponibile privind utilizarea Nuvaxovid la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Nuvaxovid împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente sau vaccinuri.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile adverse ale Nuvaxovid enumerate la pct. 4 (Posibile reacții adverse) pot reduce temporar capacitatea dvs. de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (de exemplu, senzație de leșin sau amețelă sau de oboseală puternică).

Nu conduceți vehicule și nu utilizați utilaje dacă nu vă simțiți bine după vaccinare. Așteptați până când toate efectele vaccinului au trecut înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nuvaxovid conține sodiu și potasiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

Acest vaccin conține mai puțin de 1 mmol potasiu (39 miligrame) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

3. Cum se administrează Nuvaxovid

Persoane cu vârsta de 12 ani și peste

Nuvaxovid vă va fi administrat sub forma a două injecții separate a câte 0,5 ml.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală va injecta vaccinul într-un mușchi, de obicei în partea superioară a brațului.

Se recomandă să vi se administreze cea de-a doua doză de Nuvaxovid la 3 săptămâni după prima dvs. doză pentru a vi se administra schema completă de vaccinare.

În timpul și după fiecare injecție cu vaccin, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor supraveghea timp de aproximativ 15 minute, pentru a observa dacă prezentați o reacție alergică.

Dacă omiteți o programare pentru a doua injecție cu Nuvaxovid solicitați sfatul medicului sau al asistentei. Dacă omiteți o injecție programată, este posibil să nu fiți complet protejat împotriva COVID-19.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse dispar în câteva zile de la apariție. Dacă simptomele persistă, adresați-vă medicului dvs., farmacistului sau asistentei medicale.

La fel ca în cazul altor vaccinuri, puteți simți durere sau disconfort la locul injectării sau puteți observa o oarecare înroșire și umflare în acest loc. Totuși, aceste reacții trec, de obicei, în câteva zile.

Cereți asistență medicală **de urgență** dacă manifestați oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice:

- senzație de leșin sau vertij
- modificări ale ritmului bătăilor inimii
- senzație de lipsă de aer
- respirație șuierătoare
- umflarea buzelor, feței sau gâtului
- urticarie sau erupție cutanată
- greață și vărsături
- durere de stomac

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea pot include:

Foarte frecvente (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

- dureri de cap
- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- dureri musculare
- durere articulară
- sensibilitate sau durere la locul de administrare a injecției
- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- stare generală de rău

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- înroșire la locul de administrare a injecției
- umflare la locul de administrare a injecției
- febră ($>38^{\circ}\text{C}$)
- frisoane
- durere sau disconfort la nivelul brațului, mâinii, piciorului și/sau labei piciorului (durere la nivelul extremităților)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- ganglioni limfatici măriți
- tensiune arterială mare
- mâncărime a pielii, erupție cutanată sau urticarie
- înroșirea pielii
- mâncărimi ale pielii la locul de administrare a injecției

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#) și să includeți numărul de serie/lot dacă este disponibil. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui vaccin.

5. Cum se păstrează Nuvaxovid

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta este responsabil(ă) pentru depozitarea corectă a acestui vaccin și eliminarea corectă a oricărui produs nefolositor.

Informațiile referitoare la păstrare, expirare, utilizare și manipulare sunt descrise în secțiunea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății, de la sfârșitul prospectului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nuvaxovid

- O doză de (0,5 ml) de Nuvaxovid conține 5 micrograme de proteină spike* SARS-CoV-2 și cu adjuvant Matrix-M.

* Produsă cu tehnologia ADN-ului recombinant, utilizând un sistem de expresie baculoviral într-o linie celulară de insecte derivate din celulele Sf9 ale speciei *Spodoptera frugiperda*.

- Matrix-M este inclus în acest vaccin ca adjuvant. Adjuvanții sunt substanțe incluse în anumite vaccinuri pentru a accelera, a îmbunătăți și/sau a prelungi efectele de protecție ale vaccinului. Adjuvantul Matrix-M conține Frație-A (42,5 micrograme) și Frație-C (7,5 micrograme) de extract de *Quillaja saponaria* Molina per doză de 0,5 ml.
- Celelalte componente (excipienți) incluse în Nuvaxovid sunt:
 - Dihidrogenofostat de sodiu heptahidrat
 - Dihidrogenofostat de sodiu monohidrat
 - Dihidrogenofostat de sodiu dihidrat
 - Clorură de sodiu
 - Polisorbat 80
 - Colesterol
 - Fosfatidilcolină (inclusiv all-rac- α -tocoferol)
 - Dihidrogenofostat de potasiu Clorură de potasiu
 - Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
 - Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
 - Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Nuvaxovid și conținutul ambalajului

- Dispersia este incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă (pH 7,2).
- 5 ml de dispersie într-un flacon cu un dop din cauciuc și un capac albastru rabatabil.
- Fiecare flacon conține 10 doze a câte 0,5 ml
- Mărime ambalaj: 10 flacoane multidoză.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138
Jevany, 28163
Cehia

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în <{ZZ luna AAAA}>.

Acest vaccin a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest vaccin.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest vaccin și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a obține prospectul în diferite limbi.



Sau vizitați URL-ul: [https:// www.NovavaxCovidVaccine.com](https://www.NovavaxCovidVaccine.com)

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Administrați Nuvaxovid intramuscular, de preferat în mușchiul deltoid la nivelul părții superioare a brațului, sub forma a două doze, la un interval de 3 săptămâni.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni de manipulare și administrare

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest vaccin trebuie manipulat de un profesionist din domeniul sănătății folosind tehnici aseptice pentru a asigura sterilitatea fiecărei doze.

Pregătirea pentru utilizare:

- Vaccinul este gata de utilizare.
- Vaccinul nedeschis trebuie depozitat în frigider (2 °C – 8 °C) și păstrat în cutia exterioră pentru a fi protejat de lumină.
- Imediat înainte de utilizare, scoateți flaconul cu vaccin din cutie.
- Înregistrați data și ora eliminării pe eticheta flaconului. A se utiliza în decurs de 6 ore după prima punționare.

Inspectați flaconul:

- Rotiți ușor flaconul multidoză înainte de extragere și în intervalul dintre fiecare extragere a dozei. Nu agitați.
- Fiecare fiolă multidoză conține o dispersie incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă.
- Inspectați vizual conținutul fiolei pentru particule și/sau decolorări vizibile înainte de administrare. Nu administrați vaccinul dacă acestea sunt prezente.

Administrați vaccinul:

- Este inclusă o supraîncărcare per fiolă pentru a vă asigura că se pot extrage maximum zece (10) doze a câte 0,5 ml fiecare.
- Fiecare doză a câte 0,5 ml este extrasă într-o seringă sterilă cu ac steril pentru a fi administrată prin injecție intramusculară, de preferință în mușchiul deltoid din partea superioară a brațului.
 - Nu amestecați vaccinul în aceeași seringă cu niciun alt vaccin sau medicament.
 - Nu acumulați excesul de vaccin din flacoane multiple.

Depozitare după prima punționare cu acul:

- Nuvaxovid nu conține conservant. Păstrați flaconul deschis la temperaturi cuprinse între 2 °C și 25 °C timp de până la 6 ore după prima punționare.

Eliminare:

- Aruncați acest vaccin dacă nu este utilizat în decurs de 6 ore după prima punționare a flaconului, vezi pct. 6.3.

Eliminare:

- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.