

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Nuvaxovid disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Višedozne bočice koje sadrže 5 doza ili 10 doza od 0,5 ml po bočici (vidjeti dio 6.5).

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 5 mikrograma proteina šiljka virusa SARS-CoV-2\* i adjuvans Matrix-M.

Adjuvans Matrix-M po dozi od 0,5 ml sadrži: Frakciju-A (42,5 mikrograma) i Frakciju-C (7,5 mikrograma) ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina.

\*proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA primjenom bakulovirusnog ekspresijskog sustava u staničnoj liniji koja potječe iz Sf9 stanica insekta vrste *Spodoptera frugiperda*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju (injekcija).

Disperzija je bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna (pH 7,2)

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Nuvaxovid indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Primarno cijepljenje*

##### *Osobe u dobi od 12 godina i starije*

Nuvaxovid se primjenjuje intramuskularno u dvije doze od po 0,5 ml. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze (vidjeti dio 5.1).

##### *Međusobna zamjenjivost*

Nema dostupnih podataka o međusobnoj zamjenjivosti cjepiva Nuvaxovid s drugim cjepivima protiv COVID-19 za dovršetak primarnog cijepljenja. Osobe koje su primile prvu dozu cjepiva Nuvaxovid trebaju primiti drugu dozu cjepiva Nuvaxovid kako bi dovršile primarno cijepljenje.

### *Docjepljivanje*

#### *Docjepljivanje osoba u dobi od 12 godina i starijih*

Docjepna doza cjepiva Nuvaxovid (0,5 ml) može se primijeniti intramuskularno otprilike 3 mjeseca nakon primarnog cijepjenja cjepivom Nuvaxovid u osoba u dobi od 12 godina i starijih (homologno docjepljivanje).

Cjepivo Nuvaxovid se također može primijeniti za docjepljivanje osoba u dobi od 18 godina i starijih nakon primarnog cijepjenja koje se sastojalo od mRNA cjepiva ili adenovirusnog vektorskog cjepiva (heterologno docjepljivanje). Interval doziranja za heterologno docjepljivanje isti je kao onaj koji je odobren za docjepljivanje cjepivom koje se koristi za primarno cijepjenje (vidjeti dio 5.1).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Nuvaxovid u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Starija populacija*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od  $\geq 65$  godina.

### Način primjene

Cjepivo Nuvaxovid primjenjuje se isključivo intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte ubrizgavati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Opće preporuke

#### *Preosjetljivost i anafilaksija*

Događaji anafilaksije prijavljeni su kod primjene cjepiva Nuvaxovid. Odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju uvijek biti promptno dostupni u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo praćenje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepjenja. Dodatna doza cjepiva ne smije se davati onima koji su doživjeli anafilaksiju nakon primjene prethodne doze cjepiva Nuvaxovid.

### Miokarditis i perikarditis

Nakon cijepljenja cjepivom Nuvaxovid povećan je rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti unutar nekoliko dana od cijepljenja, a većinom su se javljala unutar 14 dana (vidjeti dio 4.8).

Dostupni podaci upućuju na to da se tijekom miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja ne razlikuje od tijeka miokarditisa i perikarditisa općenito.

Zdravstveni radnici trebaju pripaziti na pojavu znakova i simptoma miokarditisa i perikarditisa. Cijepljene osobe (i njihove roditelje ili skrbnike) treba uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako nakon cijepljenja razviju simptome koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i perzistirajuća) bol u prsištu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju se pridržavati smjernica i/ili konzultirati specijalista radi dijagnosticiranja i liječenja ovih bolesti.

### Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Važno je primijeniti mjere opreza kako bi se izbjegle ozljede uslijed gubitka svijesti.

### Istodobne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje imaju akutnu tešku febrilnu bolest ili akutnu infekciju. Prisutnost manje infekcije i/ili malo povišene temperature ne bi trebala odgoditi cijepljenje.

### Trombocitopenije i poremećaji koagulacije

Kao i s drugim intramuskularnim injekcijama, cjepivo treba primijeniti uz oprez u osoba koje primaju terapiju antikoagulansima ili u osoba s trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije (kao što je hemofilija) jer se u tih osoba mogu pojaviti krvarenje ili modrice nakon intramuskularne primjene.

### Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost, sigurnost i imunogenost cjepiva procijenjene su u ograničenom broju imunokompromitiranih osoba. Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid može biti niža u imunosuprimiranih osoba.

### Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju pruža cjepivo nije poznato jer se još uvijek utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

### Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni do 7 dana nakon primanja druge doze. Kao i kod svih cjepiva, cijepljenje cjepivom Nuvaxovid možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

### Pomoćne tvari

#### *Natrij*

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### *Kalij*

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena cjepiva Nuvaxovid s inaktiviranim cjepivima protiv gripe ocjenjivala se u ograničenom broju sudionika u eksplorativnom podispitivanju kliničkog ispitivanja, vidjeti dio 4.8 i dio 5.1.

Odgovor protutijela koja se vežu na SARS-CoV-2 bio je niži kad je cjepivo Nuvaxovid primijenjeno istodobno s inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Klinički značaj navedenog nije poznat.

Istodobna primjena cjepiva Nuvaxovid s ostalim cjepivima nije ispitivana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Iskustvo s primjenom cjepiva Nuvaxovid u trudnica je ograničeno. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj, vidjeti dio 5.3.

Primjenu lijeka Nuvaxovid tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada potencijalna korist nadmašuje sve moguće rizike za majku i fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Nuvaxovid u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu Nuvaxovid zanemariva.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu reproduktivne toksičnosti, vidjeti dio 5.3.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Nuvaxovid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila nakon primarnog cijepljenja

#### *Ispitanici u dobi od 18 godina i stariji*

Sigurnost cjepiva Nuvaxovid procijenjena je na temelju interim analize objedinjenih podataka iz 5 kliničkih ispitivanja koja su u tijeku u Australiji, Južnoj Africi, Ujedinjenom Kraljevstvu, Sjedinjenim Državama i Meksiku. U trenutku analize ukupno je 49 950 sudionika u dobi od 18 godina i starijih primilo najmanje jednu dozu u sklopu primarnog cijepljenja s dvije doze cjepiva Nuvaxovid (n=30 058) ili placebo (n=19 892). U vrijeme cijepljenja medijan dobi iznosio je 48 godina (raspon od 18 do 95 godina). Medijan trajanja praćenja iznosio je 70 dana nakon 2. doze, pri čemu je 32 993 (66%) sudionika završilo više od 2 mjeseca praćenja nakon 2. doze.

Iz objedinjenih podataka o reaktogenosti koji uključuju ispitanike u dobi od 18 godina i starije koji su uključeni u dva ispitivanja faze 3 i koji su primili bilo koju dozu cjepiva Nuvaxovid (n=20 055) ili placebo (n=10 561), najčešće nuspojave bile su osjetljivost na mjestu injekcije (75%), bol na mjestu injekcije (62%), umor (53%), mialgija (51%), glavobolja (50%), malaksalost (41%), artralgiya (24%) i

mučnina ili povraćanje (15%). Nuspojave su obično bile blage do umjerene težine s medijanom trajanja od manje od ili jednako 2 dana za lokalne događaje i manje od ili jednako 1 dan za sistemske događaje nakon cijepljenja.

Ukupno je opažena veća incidencija nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija osjetljivosti na mjestu injekcije, bola na mjestu injekcije, umora, mialgije, glavobolje, malaksalosti, artralgijske i mučnine ili povraćanja bila je veća u odraslih u dobi od 18 do manje od 65 godina nego u onih u dobi od 65 godina i starijih.

Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Odobrena inaktivirana cjepiva protiv sezonske gripe primijenjena su sudionicima isti dan kad i 1. doza cjepiva Nuvaxovid (n=217) ili placebo (n=214) u suprotni deltoidni mišić u skupini od 431 sudionika koji su bili uključeni u eksplorativno podispitivanje faze 3 (2019nCoV-302). Učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava u populaciji podispitivanja primjene cjepiva protiv gripe bila je veća nego u populaciji glavnog ispitivanja nakon 1. doze i u ispitanika koji su primili cjepivo Nuvaxovid i u ispitanika koji su primili placebo.

#### *Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina*

Sigurnost cjepiva Nuvaxovid u adolescenata procijenjena je na temelju interim analize pedijatrijskog proširenja multicentričnog, randomiziranog, za promatrača zaslijepljenog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-301). Sigurnosni podaci prikupljeni su u 2232 ispitanika u dobi od 12 do 17 godina, s dokazanom prethodnom infekcijom ili bez dokazane prethodne infekcije SARS CoV-2, u Sjedinjenim Državama, a koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Nuvaxovid (n=1487) ili placebo (n=745). Demografske karakteristike ispitanika koji su primili cjepivo Nuvaxovid i onih koji su primili placebo bile su slične.

Najčešće nuspojave bile su osjetljivost na mjestu injekcije (71 %), bol na mjestu injekcije (67 %), glavobolja (63 %), mialgija (57 %), umor (54 %), malaksalost (43 %), mučnina ili povraćanje (23 %), artralgijska (19 %) i pireksija (17 %). Vrućica je češće opažena u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s odraslima, a učestalost je bila „vrlo često“ nakon druge doze u adolescenata. Nuspojave su obično bile blage do umjerene težine s medijanom trajanja od 2 dana ili kraće za lokalne reakcije i 1 dan ili kraće za sistemske reakcije nakon cijepljenja.

#### Sažetak sigurnosnog profila nakon docjepljivanja

##### *Sudionici u dobi od 18 godina i stariji*

U neovisnom ispitivanju (ispitivanje CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) koje je procjenjivalo primjenu cjepiva Nuvaxovid za docjepljivanje u osoba koje su završile primarno cijepljenje odobrenim mRNA cjepivom protiv COVID-19 ili adenovirusnim vektorskim cjepivom protiv COVID-19, nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-301). Ukupno je 12 777 ispitanika primilo docjepnu dozu cjepiva Nuvaxovid najmanje 6 mjeseci nakon primarnog cijepljenja dvjema dozama (medijan od 11 mjeseci između završetka primarnog cijepljenja i docjepljivanja). Od 12 777 ispitanika koji su primili docjepnu dozu, 39 ispitanika nije za svaku od tri primijenjene doze cijepljenja dobilo Nuvaxovid. Analiza sigurnosti primjene uključivala je procjenu lokalnih i sistemskih nuspojava prikupljenih putem poticanih prijava unutar 7 dana od docjepljivanja u ispitanika koji su ispunili elektronički dnevnik (n=10 137).

Najčešće nuspojave prikupljene putem poticanih prijava bile su osjetljivost na mjestu injekcije (73 %), bol na mjestu injekcije (61 %), umor (52 %), bol u mišićima (51 %), glavobolja (45 %), malaksalost (40 %) i bol u zglobovima (26 %).

## Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina

Sigurnost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid procijenjena je u interim analizi kliničkog ispitivanja faze 3 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-301). Ukupno je 1499 ispitanika primilo docjepnu dozu otprilike 9 mjeseci nakon primanja 2. doze u primarnom cijepljenju. U podskupini od 220 ispitanika koji su primili docjepnu dozu, od kojih je 190 ispunilo elektronički dnevnik, procijenjene su nuspojave prikupljene putem poticanih prijava unutar 7 dana od primanja docjepne doze (*ad hoc* skup za analizu sigurnosti primjene docjepne doze (engl. *Ad Hoc Booster Safety Analysis Set*)).

Nuspojave prikupljene putem poticanih prijava zabilježene su s većom učestalošću i bile su višeg stupnja u adolescenata u usporedbi s odraslima. Najčešće nuspojave prikupljene putem poticanih prijava bile su osjetljivost na mjestu injekcije (72 %), glavobolja (68 %), umor (66 %), bol na mjestu injekcije (64 %), bol u mišićima (62 %), malaksalost (47 %) i mučnina/povraćanje (26 %) s medijanom trajanja od 1 do 2 dana nakon cijepljenja. Među ispitanicima nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja u razdoblju od 28 dana nakon primanja docjepne doze.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ),

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ),

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ),

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Nuvaxovid i iskustva nakon odobrenja u osoba u dobi od 12 godina i starijih**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			limfadenopatija		
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaksija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja				parestezija hiposteziya
Srčani poremećaji					miokarditis perikarditis
Krvožilni poremećaji			hipertenzija <sup>d</sup>		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ili povraćanje <sup>a</sup>				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip eritem pruritus urtikariya		

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija <sup>a</sup> artralgija <sup>a</sup>				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjetljivost na mjestu injekcije <sup>a</sup> bol na mjestu injekcije <sup>a</sup> umor <sup>a</sup> malaksalost <sup>a,b</sup>	crvenilo na mjestu injekcije <sup>a,c</sup> oticanje na mjestu injekcije <sup>a</sup> pireksija <sup>c</sup> bol u ekstremitetima	svrbež na mjestu injekcije zimica	toplina na mjestu injekcije	

a Nakon druge doze opažene su veće učestalosti tih događaja.

b Ovaj pojam također je uključivao događaje prijavljene kao bolest slična gripi.

c Ovaj pojam obuhvaća crvenilo na mjestu injekcije i eritem na mjestu injekcije (često).

d Hipertenzija nije prijavljena u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u kliničkom ispitivanju.

e Pireksija je češće opažena u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s odraslima, a učestalost je bila „vrlo često“ nakon druge doze u adolescenata.

### Opis odabranih nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja povećana incidencija hipertenzije nakon cijepljenja cjepivom Nuvaxovid (n=46; 1,0%) u usporedbi s placebom (n=22; 0,6%) uočena je u starijih osoba tijekom 3 dana nakon cijepljenja.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot cjepiva, ako je dostupan.

## **4.9 Predoziranje**

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo, proteinska podjedinica, ATK oznaka: J07BN04

#### Mehanizam djelovanja

Cjepivo Nuvaxovid sastoji se od pročišćenog rekombinantnog proteina šiljka (S) virusa SARS-CoV-2, koji je pune duljine i stabiliziran u svojoj prefuzijskoj konformaciji. Dodatak Matrix-M adjuvansa na bazi saponina olakšava aktivaciju stanica urođenog imunskog sustava, što povećava imunski odgovor specifičan za S protein. Dvije komponente cjepiva aktiviraju imunski odgovore B- i T- stanica na S-protein, uključujući neutralizirajuća protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.



## Klinička djelotvornost

### Primarno cijepljenje

Klinička djelotvornost, sigurnost i imunogenost cjepiva Nuvaxovid ocjenjuju se u dva pivotalna, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3, Ispitivanje 1 (2019nCoV-301) koje se provodi u Sjevernoj Americi i Ispitivanje 2 (2019nCoV-302) koje se provodi u Ujedinjenom Kraljevstvu, te u ispitivanju faze 2a/b, Ispitivanje 3 koje se provodi u Južnoafričkoj Republici.

#### *Ispitivanje 1 (2019nCoV-301)*

Ispitivanje 1 je multicentrično, randomizirano, za promatrača zaslijepljeno, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 koje je u tijeku, a koje uključuje glavno ispitivanje u odraslih koje se provodi u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih u Sjedinjenim Državama i Meksiku i pedijatrijsko proširenje ispitivanja koje se provodi u ispitanika u dobi od 12 do 17 godina u Sjedinjenim Državama.

#### *Ispitanici u dobi od 18 godina i stariji*

Nakon uključivanja u glavno ispitivanje u odraslih, sudionici su bili stratificirani po dobi (od 18 do 64 godine i  $\geq 65$  godina) i raspodijeljeni u omjeru 2:1 za primanje cjepiva Nuvaxovid ili placebo. Iz ispitivanja su isključeni sudionici koji su bili značajno imunokompromitirani zbog bolesti imunodeficiencije; aktivnog raka na kemoterapiji; primanja kronične immunosupresivne terapije ili su primali imunoglobulin ili lijekove dobivene iz krvi unutar 90 dana; trudnice ili dojilje; ili su imali anamnezu bolesti COVID-19 potvrđene laboratorijskim pretragama. Bili su uključeni i sudionici s klinički stabilnim osnovnim komorbiditetom, kao i sudionici s dobro kontroliranom infekcijom HIV-om.

Uključivanje odraslih osoba završeno je u veljači 2021. Sudionici će se pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi procjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv COVID-19. Nakon prikupljanja dovoljno sigurnosnih podataka za podnošenje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanja lijeka u promet u hitnim situacijama, osobe koje su na početku primile placebo pozvane su da prime dvije injekcije cjepiva Nuvaxovid u razmaku od 21 dana dok su osobe koje su na početku primile cjepivo Nuvaxovid pozvane da prime dvije injekcije placebo u razmaku od 21 dana („zaslijepljeno ukrižavanje“). Svim sudionicima ponuđena je prilika ih se nastavi pratiti u ispitivanju.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (pod nazivom skup ispitanika za analizu djelotvornosti po planu ispitivanja [engl. *Per-Protocol Efficacy*, PP-EFF]) uključivala je 25 452 sudionika koji su primili ili cjepivo Nuvaxovid (n=17 312) ili placebo (n=8140), koji su primili dvije doze (1. doza 0. dana; 2. doza 21. dana, medijan 21 dan [IQR 21–23], u rasponu 14–60), nisu doživjeli isključujuća odstupanja od plana ispitivanja i nisu imali dokaze infekcije SARS-CoV-2 sedam dana nakon druge doze.

Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onima koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu PP-EFF za sudionike koji su primili cjepivo Nuvaxovid, medijan dobi iznosio je 47 godina (raspon: od 18 do 95 godina); 88 % (n=15 264) ispitanika bilo je dobi od 18 do 64 godina, dok je 12 % (n=2048) bilo u dobi od 65 godina i starije; 48 % ispitanika bile su žene; 94 % ispitanika bilo je iz Sjedinjenih Država, dok je 6 % ispitanika bilo iz Meksika; 76 % ispitanika bilo je bijele rase, 11 % ispitanika bili su crnci ili Afroamerikanci, 6 % su bili američki Indijanci (uključujući američke starosjedioce) ili starosjedioci Aljaske, dok su 4 % bili Azijci; i 22 % hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci. Najmanje jedan postojeći komorbiditet ili karakteristika načina života povezani s povećanim rizikom od teške bolesti COVID-19 bili su prisutni u 16 493 (95 %) sudionika. Komorbiditeti su uključivali: pretilost (indeks tjelesne mase (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); kroničnu bolest pluća; šećernu bolest tipa 2, kardiovaskularnu bolest; kroničnu bolest bubrega; ili virus humane imunodeficiencije (HIV). Druge visokorizične karakteristike uključivale su dob  $\geq 65$  godina (s komorbiditetima ili bez njih) ili dob  $< 65$  godina s komorbiditetima i/ili životnim ili radnim uvjetima koji uključuju poznato često izlaganje virusu SARS-CoV-2 ili uvjete guste populacije.

Slučajevi bolesti COVID-19 potvrđeni su lančanom reakcijom polimeraze (PCR) u središnjem laboratoriju. Djelotvornost cjepiva prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2: Djelotvornost cjepiva protiv bolesti COVID-19 potvrđene PCR testom s početkom sedam dana nakon drugog cijepljenja<sup>1</sup> – skup ispitanika za analizu PP-EFF; ispitivanje 2019nCoV-301**

Podskupina	Nuvaxovid			Placebo			Djelotvornost cjepiva % (95 % CI)
	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%) <sup>2</sup>	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>2</sup>	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%) <sup>3</sup>	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>2</sup>	
<b>Primarna mjera ishoda djelotvornosti</b>							
Svi sudionici	17 312	14 (0,1)	3,26	8140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9; 94,6) <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Ocjena djelotvornosti cjepiva u sudionika bez većih odstupanja od plana ispitivanja, koji su seronegativni (za SARS-CoV-2) na početku ispitivanja i nemaju laboratorijski potvrđenu trenutnu infekciju virusom SARS-CoV-2 s početkom simptoma do 6 dana nakon druge doze i koji su primili potpuni propisani režim ispitivanog cjepiva.

<sup>2</sup> Srednja vrijednost stope incidencije bolesti u godini dana u 1000 osoba.

<sup>3</sup> Na temelju log-linearnog modela stope incidencije PCR-om potvrđene infekcije COVID-19, primjenom Poissonove regresije sa stratifikacijom prema skupini liječenja i dobi kao fiksnim učincima i robusnom varijancom pogreške, gdje je djelotvornost cjepiva =  $100 \times (1 - \text{relativni rizik})$  (Zou 2004).

<sup>4</sup> Ispunjen kriterij primarne mjere ishoda djelotvornosti za uspjeh uz donju granicu intervala pouzdanosti (engl. *lower bound confidence interval*, LBCI) >30 % prema planiranoj primarnoj potvrdnoj analizi

Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid u sprječavanju pojave bolesti COVID-19 od sedam dana nakon 2. doze iznosila je 90,4 % (95 % CI 82,9; 94,6). Nisu prijavljeni slučajevi teškog oblika bolesti COVID-19 u 17 312 sudionika koji su primili Nuvaxovid u usporedbi s četiri slučaja teškog oblika bolesti COVID-19 koji su prijavljeni u 8140 ispitanika koji su primili placebo u skupu ispitanika za analizu PP-EFF.

Analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među podskupinama prema spolu i rasi, kao i za sve sudionike s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19. Nije bilo značajnih razlika u ukupnoj djelotvornosti cjepiva u sudionika koji su imali povećan rizik od teškog oblika bolesti COVID-19, uključujući one s jednim komorbiditetom ili više njih koji povećavaju rizik od teškog oblika bolesti COVID-19 (npr., BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična bolest pluća, šećerna bolest tipa 2, kardiovaskularna bolest i kronična bolest bubrega).

Rezultati djelotvornosti odražavaju uključivanje u ispitivanje koji je provedeno tijekom vremenskog razdoblja kada su sojevi klasificirani kao varijante koje izazivaju zabrinutost ili varijante od interesa pretežno kružili u dvjema zemljama (SAD i Meksiko) u kojima je ispitivanje provedeno. Podaci o sekvenciranju bili su dostupni za 61 od 77 slučajeva u populaciji za procjenu mjere ishoda (79 %). Od toga je njih 48 od 61 (79 %) utvrđeno kao varijante koje izazivaju zabrinutost ili varijante od interesa. Najčešće utvrđene varijante koje izazivaju zabrinutost bile su alfa s 31/61 slučaja (51 %), beta (2/61, 4 %) i gama (2/61, 4 %), dok su najčešće varijante od interesa bile jeta s 8/61 slučaja (13 %) i epsilon (3/61, 5 %).

#### *Djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina*

Procjena djelotvornosti i imunogenosti cjepiva Nuvaxovid u adolescentnih sudionika u dobi od 12 do 17 godina provedena je u Sjedinjenim Državama u sklopu pedijatrijskog proširenja multicentričnog, randomiziranog, za promatrača zalijepljenog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3, ispitivanja 2019nCoV-301, koje je u tijeku. Ukupno 1799 ispitanika, raspodijeljenih u omjeru 2:1 za primanje dvije doze cjepiva Nuvaxovid (n=1205) ili placeba (n=594) intramuskularnom injekcijom u razmaku

od 21 dan, predstavljalo je populaciju za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja. Ispitanici s potvrđenom infekcijom ili prethodnom infekcijom uzrokovanom SARSCoV-2 u vrijeme randomizacije nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti.

Uključivanje adolescenata dovršeno je u lipnju 2021. Ispitanici su praćeni do 24 mjeseca nakon druge doze radi procjene sigurnosti, djelotvornosti i imunogenosti protiv bolesti COVID-19. Nakon 60 dana razdoblja sigurnosnog praćenja, adolescenti koji su na početku primili placebo pozvani su da prime dvije injekcije cjepiva Nuvaxovid u razmaku od 21 dan, a oni koji su na početku primili cjepivo Nuvaxovid da prime dvije injekcije placeba u razmaku od 21 dan („zaslijepljeno ukrižavanje”). Svim ispitanicima ponuđena je prilika za nastavak praćenja u ispitivanju.

COVID-19 definiran je kao prva epizoda blagog, umjerenog ili teškog oblika bolesti COVID-19 potvrđenog PCR-om s najmanje jednim ili više unaprijed definiranih simptoma unutar svake kategorije težine. Blagi oblik bolesti COVID-19 definiran je kao vrućica, novonastali kašalj ili najmanje 2 ili više dodatnih simptoma COVID-19.

Bilo je 20 slučajeva PCR-om potvrđenog, simptomatski blagog oblika bolesti COVID-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5 %]; placebo, n=14 [2,4 %]) što je rezultiralo brojčanom procjenom djelotvornosti od 79,5 % (95 % CI: 46,8 %; 92,1 %).

U vrijeme ove analize, varijanta koja izaziva zabrinutost (engl. *variant of concern*, VOC) delta (B.1.617.2 i AY linije) bila je prevladavajuća varijanta koja je kružila u SAD-u i obuhvatila je sve slučajeve iz kojih su dostupni podaci o sekvenci (11/20, 55 %).

#### *Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina*

Analiza odgovora neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 14 dana nakon 2. doze (35. dan) provedena je u adolescentnih ispitanika koji su seronegativni na anti-SARS-CoV-2 nukleoprotein (NP) i PCR-negativni na početku. Odgovori neutralizirajućih protutijela uspoređivani su s onima uočenima u seronegativnih/PCR-negativnih odraslih ispitanika u dobi od 18 do 25 godina iz glavnog ispitivanja u odraslih (skup ispitanika za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja (engl. *Per Protocol Immunogenicity*, PP-IMM)) kao što je prikazano u Tablici 3. Neinferiornost je zahtijevala da budu ispunjena sljedeća tri kriterija: donja granica dvostranog 95 % CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti titara (engl. *geometric mean titer*, GMT) (GMT u ispitanika u dobi od 12 do 17 godina / GMT u ispitanika u dobi od 18 do 25 godina) > 0,67; brojčana procjena omjera GMT-ova  $\geq$  0,82 i donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopama serokonverzije (SCR) (SCR ispitanika u dobi od 12 do 17 godina minus SCR ispitanika u dobi od 18 do 25 godina) > -10 %. Ovi kriteriji neinferiornosti su ispunjeni.

**Tablica 3: Prilagođeni omjer geometrijskih sredina testom mikroneutralizacije utvrđenih titara neutralizirajućih protutijela za SARS-CoV-2 S divljeg tipa virusa na 35. dan sveukupno i prikazano po dobnim skupinama (skup ispitanika za analizu PP-IMM)<sup>1</sup>**

Test	Vremenska točka	Pedijatrijsko proširenje (12 do 17 godina) N=390	Glavno ispitivanje u odraslih (18 do 25 godina) N=416	12 do 17 godina naspram 18 do 25 godina
		GMT 95 % CI <sup>2</sup>	GMT 95 % CI <sup>2</sup>	GMR 95 % CI <sup>2</sup>
<b>Mikroneutralizacija (1/razrjeđenje)</b>	35. dan (14 dana nakon 2. doze)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) <sup>3</sup>

Kratice: ANCOVA = analiza kovarijance; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; GMR = omjer GMT-a, koji je definiran kao omjer 2 GMT-a za usporedbu 2 dobne kohorte; GMT (engl. *geometric mean titer*) = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ (engl. *lower limit of quantitation*) = donja granica kvantifikacije; MN = mikroneutralizacija; N = broj ispitanika u PP-IMM skupu za analizu specifičnom za test u svakom dijelu ispitivanja, a koji su imali zabilježen odgovor pri svakom posjetu; PP-IMM = skup za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

<sup>1</sup> Tablica uključuje samo sudionike u skupini s aktivnim cjepivom.

<sup>2</sup> Analiza ANCOVA s dobnom kohortom kao glavnim učinkom i početnim MN testom neutralizirajućih protutijela kao kovarijatom provedena je za procjenu GMR-a. Vrijednosti pojedinačnih odgovora zabilježene kao ispod LLOQ-a postavljene su na polovicu LLOQ-a.

<sup>3</sup> Predstavlja (n1, n2) populacije definirane kao:

n1 = broj ispitanika u glavnom ispitivanju u odraslih (18 do 25 godina) s rezultatom neutralizirajućih protutijela pri svakom posjetu

n2 = broj ispitanika u pedijatrijskom proširenju (12 do 17 godina) s rezultatom neutralizirajućih protutijela pri svakom posjetu

### *Ispitivanje 2 (2019nCoV-302)*

Ispitivanje 2 je multicentrično, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3 sa zaslijepljenim promatračima, a provedeno je u ispitanika u dobi od 18 do 84 godine u Ujedinjenom Kraljevstvu. Ispitanici su nakon uključivanja bili stratificirani prema dobi (od 18 do 64 godine; od 65 do 84 godine) za primanje cjepiva Nuvaxovid ili placebo. Iz ispitivanja su isključeni ispitanici koji su bili značajno imunokompromitirani zbog bolesti imunodeficijencije; trenutne dijagnoze ili liječenja raka; autoimune bolesti/stanja; zbog toga što su primali kroničnu imunosupresivnu terapiju ili su primili imunoglobulin ili lijekove dobivene iz krvi unutar 90 dana; zbog poremećaja krvarenja ili kontinuirane upotrebe antikoagulansa; zbog anamneze alergijskih reakcija i/ili anafilaksije; zbog toga što su bile trudnice; ili su imali anamnezu bolesti COVID-19 potvrđene laboratorijskim pretragama. U ispitivanje su uključeni ispitanici s klinički stabilnom bolešću, koja se definira kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Iz ispitivanja nisu bili isključeni ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom HIV-om, virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Uključivanje u ispitivanje završeno je u studenom 2020. godine. Sudionici su praćeni do 12 mjeseci nakon primarnog cijepljenja radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Skup ispitanika za primarnu analizu djelotvornosti prema planu ispitivanja (PP-EFF) uključivao je 14 039 ispitanika koji su primili ili cjepivo Nuvaxovid (n = 7020) ili placebo (n = 7019), primili su dvije doze (1. doza 0. dana; 2. doza nakon medijana od 21 dan [IQR 21–23], u rasponu 16–45), nisu doživjeli isključujuća odstupanja od plana ispitivanja i nisu imali dokaze infekcije virusom SARS-CoV-2 7 dana nakon druge doze.

Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onih koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu PP-EFF za sudionike koji su primili Nuvaxovid, medijan dobi bio je 56,0 godina (raspon: od 18 do 84 godine); 72 % (n = 5067) ispitanika bilo je u dobi od 18 do 64 godine i 28 % (n = 1953) bilo je u dobi od 65 do 84 godine; 49 % bile su žene; 94 % bili su bijelci; 3 % bili su Azijci; 1 % bilo je više rasa, <1% su bili crnci ili Afroamerikanci; i <1 % bili su hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci; dok je 45 % imalo barem jedno komorbidno stanje.

**Tablica 4: Analiza djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19 potvrđene PCR testom s početkom najmanje 7 dana nakon drugog cijepljenja - (PP-EFF populacija): Ispitivanje 2 (2019nCoV-302)**

Podskupina	Nuvaxovid			Placebo			Djelotvornost cjepiva % (95 % CI)
	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%)	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>1</sup>	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%)	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>1</sup>	
<b>Primarna mjera ishoda djelotvornosti</b>							
Svi Sudionici	7020	10 (0,1)	6,53	7019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2; 94,6) <sup>2,3</sup>

Analiza primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama							
Dob od 18 do 64 godine	5067	9 (0,2)	12,30	5062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7; 94,9) <sup>2</sup>
Dob od 65 do 84 godine	1953	1 (0,10) <sup>2</sup>	---	1957	9 (0,9) <sup>2</sup>	---	88,9 % (20,2; 99,7) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Srednja vrijednost stope incidencije bolesti u godini dana u 1000 osoba.

<sup>2</sup> Na temelju log-linearnog modela pojavnosti primjenom modificirane Poissonove regresije s funkcijom logaritamske povezanosti, terapijskom skupinom i stratifikacijom (dobna skupina i objedinjeno područje) kao fiksnim učincima i robusnom varijancom pogreške [Zou 2004.].

<sup>3</sup> Ispunjen kriterij primarne mjere ishoda djelotvornosti za uspjeh uz donju granicu intervala pouzdanosti (LBCI) >30 %, djelotvornost je potvrđena kod interim analize.

<sup>4</sup> Na temelju Clopper-Pearsonovog modela (zbog nekoliko događaja), 95 % CI-i izračunati pomoću Clopper-Pearsonove egzaktno binomne metode prilagođene za ukupno vrijeme praćenja.

Ovi rezultati odražavaju uključivanje tijekom razdoblja kada je varijanta B.1.1.7 (alfa) bila u cirkulaciji u Ujedinjenom Kraljevstvu. Utvrđivanje varijante alfa temeljilo se na neuspješnom identificiranju ciljnog S gena pomoću PCR testa. Podaci su bili dostupni za 95 od 106 slučajeva u populaciji za procjenu mjere ishoda (90 %). Od njih je 66 od 95 (69 %) utvrđeno kao varijanta alfa s drugim slučajevima klasificiranim kao ne-alfa.

Nisu prijavljeni slučajevi teškog oblika bolesti COVID-19 u 7020 sudionika koji su primili Nuvaxovid u usporedbi s 4 slučaja teškog oblika bolesti COVID-19 prijavljena u 7019 osoba koje su primile placebo u skupu ispitanika za analizu PP-EFF.

#### *Podispitivanje istovremene primjene odobrenog sezonskog cjepiva protiv gripe*

Ukupno je 431 ispitanik istodobno cijepljen inaktiviranim cjepivima protiv sezonske gripe; 217 sudionika u podispitivanju primalo je cjepivo Nuvaxovid, a 214 placebo. Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onima koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja (PP-IMM) za sudionike koji su primali Nuvaxovid (n = 191), medijan dobi iznosio je 40 godina (raspon: od 22 do 70 godina); 93 % (n = 178) bilo je u dobi od 18 do 64 godina, dok je 7 % (n = 13) bilo u dobi od 65 do 84 godine; 43 % su bile žene; 75 % su bili bijelci; 23 % su bili miješanih rasa ili pripadnici etničkih manjina; 27 % imalo je barem jedno komorbidno stanje. Istodobna primjena nije dovela do promjena u odgovoru imunogenosti sustava na cjepivo protiv gripe, kako je izmjereno testom inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination inhibition assay*, HAI). Zabilježeno je smanjenje odgovora protutijela na Nuvaxovid od 30 % na temelju IgG testa za protutijela na protein šiljka sa stopama serokonverzije sličnima sudionicima koji nisu istovremeno primili cjepivo protiv gripe (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8).

#### *Ispitivanje 3 (2019nCoV-501)*

Ispitivanje 3 je multicentrično, randomizirano, za promatrača zaslijepjeno, placebo kontrolirano ispitivanje faze 2a/b, provedeno u HIV negativnih ispitanika u dobi od 18 do 84 godine i osoba koje žive s HIV-om (engl. *people living with HIV*, PLWH) u dobi od 18 do 64 godine u Južnoafričkoj Republici. PLWH su bili medicinski stabilni (bez oportunističkih infekcija), primali su visoko aktivnu i stabilnu antiretrovirusnu terapiju te imali HIV-1 virusno opterećenje od <1000 kopija/ml.

Uključivanje u ispitivanje je završeno u studenom 2020. godine.

Skup ispitanika za primarnu analizu djelotvornosti (PP-EFF) uključivao je 2770 sudionika koji su primili ili cjepivo Nuvaxovid (n = 1408) ili placebo (n = 1362), primili su dvije doze (1. doza 0. dana; 2. doza 21. dana), nisu doživjeli isključujuća odstupanja od plana ispitivanja i nisu imali dokaze infekcije SARS-CoV-2 sedam dana nakon druge doze.

Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onima koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu PP-EFF za sudionike koji su primali cjepivo Nuvaxovid, medijan dobi bio je 28 godina (raspon: od 18 do 84 godine); 40% bile su žene; 91% su bili crnci/Afroamerikanci; 2% bili su bijelci; 3% bilo je više rasa, 1% su bili Azijci i 2% bili su hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci; dok je 5,5% bilo HIV pozitivno.

Za potpunu analizu (skup ispitanika za analizu PP-EFF) primarne mjere ishoda djelotvornosti, prikupljeno je ukupno 147 simptomatski blagih, umjerenih ili teških slučajeva COVID-19 među svim odraslim sudionicima, seronegativnih (na SARS-CoV-2) na početku, s 51 (3,62%) slučajem za cjepivo Nuvaxovid naspram 96 (7,05%) slučajeva za placebo. Rezultirajuća djelotvornost cjepiva Nuvaxovid bila je 48,6% (95% CI: 28,4; 63,1).

Ovi rezultati odražavaju uključivanje tijekom razdoblja kada je varijanta B.1.351 (beta) bila u cirkulaciji u Južnoafričkoj Republici.

## Docjepljivanje

### *Imunogenost u sudionika u dobi od 18 godina i starijih*

#### *Ispitivanje 2019nCoV-101, 2. dio*

Sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid procijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-101, 2. dio), a u kojem se ispituje primjena jedne docjepne dozom u zdravih sudionika u dobi od 18 do 84 godine koji su na početku bili seronegativni na SARS-CoV-2. Ukupno 254 sudionika (potpuni skup za analizu) primilo je dvije doze cjepiva Nuvaxovid (svaka od 0,5 ml, odnosno 5 mikrograma, u razmaku od 3 tjedna) za primarno cijepljenje. Podskupina od 104 sudionika docijepljena je cjepivom Nuvaxovid otprilike 6 mjeseci nakon primanja 2. doze primarnog cijepljenja. Primjena jedne docjepne doze cjepiva Nuvaxovid izazvala je približno 96-struko povećanje GMT-a neutralizirajućih protutijela, od 63 prije docjepljivanja (189. dan) na 6023 nakon docjepljivanja (217. dan) i približno 4,1-struko povećanje vršnog GMT-a (14 dana nakon 2. doze) od 1470.

#### *Ispitivanje 2019nCoV-501*

U Ispitivanju 3, randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2a/b, sigurnost i imunogenost docjepljivanja procijenjene su kod zdravih HIV negativnih odraslih sudionika u dobi od 18 do 84 godine i medicinski stabilnih osoba koje žive s HIV-om u dobi od 18 do 64 godine koji su na početku ispitivanja bili seronegativni na SARS-CoV-2. Ukupno 1173 sudionika (skup ispitanika za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja) docijepljeno je dozom cjepiva Nuvaxovid približno 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepljenja cjepivom Nuvaxovid (201. dan). Došlo je do približno 52-strukog povećanja GMT-a neutralizirajućih protutijela, od vrijednosti 69 prije docjepljivanja (201. dan) na 3600 nakon docjepljivanja (236. dan) i približno 5,2-strukog povećanja vršnog GMT-a (14 dana nakon 2. doze) od 694.

Sigurnost i imunogenost cjepiva protiv COVID-19 kada se daju kao docjepne doze nakon dovršetka primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv COVID-19 ocijenjene su u neovisnom ispitivanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Neovisno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 2 koje su pokrenuli ispitivači (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) istraživalo je imunogenost docjepna doza u odraslih u dobi od 30 godina i starijih koji u anamnezi nemaju laboratorijski potvrđene infekcije SARS-CoV-2. Nuvaxovid je primijenjen najmanje 70 dana nakon dovršetka primarnog cijepljenja cjepivom ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) ili najmanje 84 dana nakon dovršetka primarnog cijepljenja cjepivom BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). Titri neutralizirajućih protutijela izmjereni testom za divlji tip procijenjeni su 28 dana nakon docjepljivanja. U skupini određenoj za primanje cjepiva Nuvaxovid, 115 sudionika primalo je cjepivo ChAdOx1 nCov-19 za primarno cijepljenje s dvije doze, a 114 sudionika primarno je cijepljeno s dvije doze cjepiva BNT162b2, prije primanja jedne docjepne doze (0,5 ml) cjepiva Nuvaxovid. Kod primjene cjepiva Nuvaxovid kao docjepne doze pokazan je odgovor na docjepljivanje bez obzira na cjepivo korišteno za primarno cijepljenje.

### *Docjepljivanje u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina*

Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina zaključena je na temelju podataka prikupljenih za docjepljivanje ovim cjepivom u odraslih u ispitivanjima 2019nCoV-101 i 2019nCoV-501, budući da se pokazalo da Nuvaxovid izaziva usporedivi imunosni odgovor i učinkovitost nakon primarnog cijepljenja u adolescenata i u odraslih, te da je kod primjene za docijepljivanje u odraslih pokazano da ima sposobnost pojačati postojeći imunosni odgovor postignut prethodnim cijepljenjem.

### Starija populacija

Cjepivo Nuvaxovid ocijenjeno je u osoba u dobi od 18 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid bila je dosljedna između starijih ( $\geq 65$  godina) i mlađih osoba (od 18 do 64 godine) za primarno cijepljenje.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Nuvaxovid u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nije primjenjivo.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

### Genotoksičnost i karcinogenost

*In vitro* ispitivanja genotoksičnosti provedena su za adjuvans Matrix-M. Pokazalo se da adjuvans nije genotoksičan. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti. Karcinogenost se ne očekuje.

### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti provedeno je na ženama štakora koje su primile četiri intramuskularne doze (dvije prije parenja; dvije tijekom gestacije) od 5 mikrograma proteina SARS-CoV-2 rS (približno 200 puta više u odnosu na ljudsku dozu od 5 mikrograma na osnovi prilagodbe prema tjelesnoj težini) uz 10 mikrograma adjuvansa Matrix-M (približno 40 puta više u odnosu na ljudsku dozu od 50 mikrograma na osnovi prilagodbe prema tjelesnoj težini). Nisu opaženi s cjepivom povezani štetni učinci na plodnost, trudnoću/dojenje ili razvoj embrija/fetusa i potomstva do 21. dana postnatalno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
natrijev klorid  
polisorbat 80  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

#### adjuvans (Matrix-M)

kolesterol  
fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*- $\alpha$ -tokoferol)  
kalijev dihidrogenfosfat  
kalijev klorid  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev klorid  
voda za injekcije

Za adjuvans: vidjeti također dio 2.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

## **6.3 Rok valjanosti**

### Neotvorena bočica

12 mjeseci na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićeno od svjetlosti.

Neotvoreno cjepivo Nuvaxovid pokazalo se stabilnim do 12 sati na temperaturi od 25°C. Čuvanje na temperaturi od 25°C nije preporučeni uvjet za čuvanje ili transport, ali se ova informacija može koristiti kao vodič pri donošenju odluke o primjeni u slučaju privremenih odstupanja temperature čuvanja tijekom 12-mjesečnog razdoblja čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

### Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C ili 6 sati na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) od trenutka prvog probijanja čepa bočice iglom do primjene.

S mikrobiološkog stajališta, nakon prvog otvaranja (prvog probijanja čepa iglom), cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika i ne bi trebali prekoračiti 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C ili 6 sati na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C).

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).  
Ne zamrzavati.

Čuvati bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja bočice vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Višedozna bočica

#### *Bočica s 5 doza*

2,5 ml disperzije u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma) i aluminijskim prstenom s plavim plastičnim *flip-off* zatvaračem.



Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 2 višedozne bočice ili 10 višedoznih bočica

#### *Bočica s 10 doza*

5 ml disperzije u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma) i aluminijskim prstenom s plavim plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 2 višedozne bočice ili 10 višedoznih bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Upute za rukovanje i primjenu

S ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

#### *Priprema za primjenu*

- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C i čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz kutije u hladnjaku.
- Na naljepnicu bočice zabilježite datum i vrijeme kada je bočicu potrebno baciti (novi rok valjanosti). Upotrijebiti unutar 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

#### *Pregledajte bočicu*

- Lagano vrtite višedoznu bočicu prije i između uzimanja svake doze. Ne tresti.
- Svaka višedozna bočica sadrži bezbojnu do blago žutu, bistru do blago opalescentnu disperziju koja ne sadrži vidljive čestice.
- Prije primjene vizualno provjerite sadržaj bočice kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i/ili promjene boje. Nemojte davati cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

#### *Primijenite cjepivo*

- Bočica sadrži suvišak disperzije kako bi se osiguralo izvlačenje najviše 5 doza (bočica od 2,5 ml) ili 10 doza (bočica od 5 ml) od 0,5 ml.
- Svaka doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
  - Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
  - Ne skupljajte preostali višak cjepiva iz više bočica.

#### *Čuvanje nakon prvog probijanja čepa iglom*

- Otvorenu bočicu čuvati na temperaturi između 2°C i 8°C do 12 sati ili na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) do 6 sati nakon prvog probijanja čepa bočice, vidjeti dio 6.3.

### *Odlaganje*

- Bacite cjepivo ako se ne upotrijebi unutar 12 sati ako je čuvano na temperaturi između 2°C i 8°C ili unutar 6 sati ako je čuvano na sobnoj temperaturi nakon prvog probijanja čepa bočice, vidjeti dio 6.3.

### *Zbrinjavanje*

- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1618/001	10 višedoznih bočica (10 doza po bočici)
EU/1/21/1618/002	10 višedoznih bočica (5 doza po bočici)
EU/1/21/1618/003	2 višedozne bočice (10 doza po bočici)
EU/1/21/1618/004	2 višedozne bočice (5 doza po bočici)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2021.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Nuvaxovid XBB.1.5 disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Višedozne bočice koje sadrže 5 doza od 0,5 ml po bočici (vidjeti dio 6.5).

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 5 mikrograma proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5)\* i adjuvans Matrix-M.

Adjuvans Matrix-M po dozi od 0,5 ml sadrži: Frakciju-A (42,5 mikrograma) i Frakciju-C (7,5 mikrograma) ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina.

\*proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA primjenom bakulovirusnog ekspresijskog sustava u staničnoj liniji koja potječe iz Sf9 stanica insekta vrste *Spodoptera frugiperda*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju (injekcija).

Disperzija je bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna (pH 7,2)

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 indicirano je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Nuvaxovid XBB.1.5 primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza (0,5 ml) u osoba u dobi od 12 godina i starijih, bez obzira na prethodni cjepni status.

Osobama koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19, cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 smije se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon zadnje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

#### *Imunokompromitirane osobe*

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze u skladu s nacionalnim preporukama (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Starija populacija*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od  $\geq 65$  godina.

#### Način primjene

Cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 primjenjuje se isključivo intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.

Cjepivo nemojte ubrizgavati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju cjepiva, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Opće preporuke

#### Preosjetljivost i anafilaksija

Događaji anafilaksije prijavljeni su kod primjene cjepiva Nuvaxovid. Odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju uvijek biti promptno dostupni u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo praćenje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Dodatna doza cjepiva ne smije se davati onima koji su doživjeli anafilaksiju nakon primjene prethodne doze cjepiva Nuvaxovid.

#### Miokarditis i perikarditis

Nakon cijepljenja cjepivom Nuvaxovid povećan je rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti unutar nekoliko dana od cijepljenja, a većinom su se javljala unutar 14 dana (vidjeti dio 4.8).

Dostupni podaci upućuju na to da se tijekom miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja ne razlikuje od tijeka miokarditisa i perikarditisa općenito.

Zdravstveni radnici trebaju pripaziti na pojavu znakova i simptoma miokarditisa i perikarditisa.

Cijepljene osobe (i njihove roditelje ili skrbnike) treba uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako nakon cijepljenja razviju simptome koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna

i perzistirajuća) bol u prsištu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju se pridržavati smjernica i/ili konzultirati specijalista radi dijagnosticiranja i liječenja ovih bolesti.

#### Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti vezano uz cijepljenje kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Važno je primijeniti mjere opreza kako bi se izbjegle ozljede uslijed gubitka svijesti.

#### Istodobne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje imaju akutnu tešku febrilnu bolest ili akutnu infekciju. Prisutnost manje infekcije i/ili malo povišene temperature ne bi trebala odgoditi cijepljenje.

#### Trombocitopenije i poremećaji koagulacije

Kao i s drugim intramuskularnim injekcijama, cjepivo treba primijeniti uz oprez u osoba koje primaju terapiju antikoagulansima ili u osoba s trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije (kao što je hemofilija) jer se u tih osoba mogu pojaviti krvarenje ili modrice nakon intramuskularne primjene.

#### Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost, sigurnost i imunogenost cjepiva procijenjene su u ograničenom broju imunokompromitiranih osoba. Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 može biti niža u imunosuprimiranih osoba.

#### Trajanje zaštite

Trajanje zaštite koju pruža cjepivo nije poznato jer se još uvijek utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

#### Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni do 7 dana nakon primanja druge doze. Kao i kod svih cjepiva, cijepljenje cjepivom Nuvaxovid XBB.1.5 možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva.

#### Pomoćne tvari

##### *Natrij*

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

##### *Kalij*

Ovo cjepivo sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) s inaktiviranim cjepivima protiv gripe ocjenjivala se u ograničenom broju sudionika u eksplorativnom podispitivanju kliničkog ispitivanja, vidjeti dio 4.8 i dio 5.1.

Odgovor protutijela koja se vežu na SARS-CoV-2 bio je niži kad je cjepivo Nuvaxovid primijenjeno istodobno s inaktiviranim cjepivom protiv gripe. Klinički značaj navedenog nije poznat.

Istodobna primjena cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 s ostalim cjepivima nije ispitivana.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Iskustvo s primjenom cjepiva Nuvaxovid u trudnica je ograničeno. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj, vidjeti dio 5.3.

Primjenu lijeka Nuvaxovid XBB.1.5 tijekom trudnoće treba razmotriti samo kada potencijalna korist nadmašuje sve moguće rizike za majku i fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Nuvaxovid XBB.1.5 u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu Nuvaxovid XBB.1.5 zanemariva.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu reproduktivne toksičnosti, vidjeti dio 5.3.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

*Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj)*

### Sažetak sigurnosnog profila nakon primarnog cijepljenja

#### *Ispitanici u dobi od 18 godina i stariji*

Sigurnost cjepiva Nuvaxovid procijenjena je na temelju interim analize objedinjenih podataka iz 5 kliničkih ispitivanja koja su u tijeku u Australiji, Južnoj Africi, Ujedinjenom Kraljevstvu, Sjedinjenim Državama i Meksiku. U trenutku analize ukupno je 49 950 sudionika u dobi od 18 godina i starijih primilo najmanje jednu dozu u sklopu primarnog cijepljenja s dvije doze cjepiva Nuvaxovid (n=30 058) ili placebo (n=19 892). U vrijeme cijepljenja medijan dobi iznosio je 48 godina (raspon od 18 do 95 godina). Medijan trajanja praćenja iznosio je 70 dana nakon 2. doze, pri čemu je 32 993 (66%) sudionika završilo više od 2 mjeseca praćenja nakon 2. doze.

Iz objedinjenih podataka o reaktogenosti koji uključuju ispitanike u dobi od 18 godina i starije koji su uključeni u dva ispitivanja faze 3 i koji su primili bilo koju dozu cjepiva Nuvaxovid (n=20 055) ili placebo (n=10 561), najčešće nuspojave bile su osjetljivost na mjestu injekcije (75%), bol na mjestu injekcije (62%), umor (53%), mialgija (51%), glavobolja (50%), malaksalost (41%), artralgijska (24%) i mučnina ili povraćanje (15%). Nuspojave su obično bile blage do umjerene težine s medijanom trajanja od manje od ili jednako 2 dana za lokalne događaje i manje od ili jednako 1 dan za sistemske događaje nakon cijepljenja.

Ukupno je opažena veća incidencija nuspojava u mlađim dobnim skupinama: incidencija osjetljivosti na mjestu injekcije, bola na mjestu injekcije, umora, mialgije, glavobolje, malaksalosti, artralgijske i mučnine ili povraćanja bila je veća u odraslih u dobi od 18 do manje od 65 godina nego u onih u dobi od 65 godina i starijih.

Lokalne i sistemske nuspojave češće su prijavljene nakon 2. doze nego nakon 1. doze.

Odobrena inaktivirana cjepiva protiv sezonske gripe primijenjena su sudionicima isti dan kad i 1. doza cjepiva Nuvaxovid (n=217) ili placebo (n=214) u suprotni deltoidni mišić u skupini od 431 sudionika koji su bili uključeni u eksplorativno podispitivanje faze 3 (2019nCoV-302). Učestalost lokalnih i sistemskih nuspojava u populaciji podispitivanja primjene cjepiva protiv gripe bila je veća nego u populaciji glavnog ispitivanja nakon 1. doze i u ispitanika koji su primili cjepivo Nuvaxovid i u ispitanika koji su primili placebo.

#### *Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina*

Sigurnost cjepiva Nuvaxovid u adolescenata procijenjena je na temelju interim analize pedijatrijskog proširenja multicentričnog, randomiziranog, za promatrača zaslijepljenog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-301). Sigurnosni podaci prikupljeni su u 2232 ispitanika u dobi od 12 do 17 godina, s dokazanom prethodnom infekcijom ili bez dokazane prethodne infekcije SARS CoV-2, u Sjedinjenim Državama, a koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Nuvaxovid (n=1487) ili placebo (n=745). Demografske karakteristike ispitanika koji su primili cjepivo Nuvaxovid i onih koji su primili placebo bile su slične.

Najčešće nuspojave bile su osjetljivost na mjestu injekcije (71 %), bol na mjestu injekcije (67 %), glavobolja (63 %), mialgija (57 %), umor (54 %), malaksalost (43 %), mučnina ili povraćanje (23 %), artralgija (19 %) i pireksija (17 %). Vrućica je češće opažena u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s odraslima, a učestalost je bila „vrlo često“ nakon druge doze u adolescenata. Nuspojave su obično bile blage do umjerene težine s medijanom trajanja od 2 dana ili kraće za lokalne reakcije i 1 dan ili kraće za sistemske reakcije nakon cijepjenja.

#### Sažetak sigurnosnog profila nakon docjepljivanja

##### *Sudionici u dobi od 18 godina i stariji*

U neovisnom ispitivanju (ispitivanje CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) koje je procjenjivalo primjenu cjepiva Nuvaxovid za docjepljivanje u osoba koje su završile primarno cijepjenje odobrenim mRNA cjepivom protiv COVID-19 ili adenovirusnim vektorskim cjepivom protiv COVID-19, nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze 3 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-301). Ukupno je 12 777 ispitanika primilo docjepnu dozu cjepiva Nuvaxovid najmanje 6 mjeseci nakon primarnog cijepjenja dvjema dozama (medijan od 11 mjeseci između završetka primarnog cijepjenja i docjepljivanja). Od 12 777 ispitanika koji su primili docjepnu dozu, 39 ispitanika nije za svaku od tri primijenjene doze cijepjenja dobilo Nuvaxovid. Analiza sigurnosti primjene uključivala je procjenu lokalnih i sistemskih nuspojava prikupljenih putem poticanih prijava unutar 7 dana od docjepljivanja u ispitanika koji su ispunili elektronički dnevnik (n=10 137).

Najčešće nuspojave prikupljene putem poticanih prijava bile su osjetljivost na mjestu injekcije (73 %), bol na mjestu injekcije (61 %), umor (52 %), bol u mišićima (51 %), glavobolja (45 %), malaksalost (40 %) i bol u zglobovima (26 %).

##### *Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina*

Sigurnost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid procijenjena je u interim analizi kliničkog ispitivanja faze 3 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-301). Ukupno je 1499 ispitanika primilo docjepnu dozu otprilike 9 mjeseci nakon primanja 2. doze u primarnom cijepjenju. U podskupini od 220 ispitanika koji su primili docjepnu dozu, od kojih je 190 ispunilo elektronički dnevnik, procijenjene su nuspojave prikupljene putem poticanih prijava unutar 7 dana od primanja docjepne doze (*ad hoc* skup za analizu sigurnosti primjene docjepne doze (engl. *Ad Hoc Booster Safety Analysis Set*)).

Nuspojave prikupljene putem poticanih prijava zabilježene su s većom učestalošću i bile su višeg stupnja u adolescenata u usporedbi s odraslima. Najčešće nuspojave prikupljene putem poticanih prijava bile su osjetljivost na mjestu injekcije (72 %), glavobolja (68 %), umor (66 %), bol na mjestu injekcije (64 %), bol u mišićima (62 %), malaksalost (47 %) i mučnina/povraćanje (26 %) s medijanom trajanja od 1 do 2 dana nakon cijepljenja. Među ispitanicima nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja u razdoblju od 28 dana nakon primanja docjepne doze.

#### *Nuvaxovid XBB.1.5 (cjepivo Nuvaxovid prilagođeno za omikron varijantu)*

Sigurnost cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 procijenjena je na temelju podataka o sigurnosti primjene cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) i podataka o sigurnosti primjene cjepiva prilagođenog za omikron BA.5 varijantu.

U ispitivanju faze 3 koje je u tijeku, a provodi se u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih (2019nCoV-311, 2. dio) procijenjene su docjepne doze monovalentnog cjepiva Nuvaxovid Omicron BA.5 i bivalentnog cjepiva Nuvaxovid Original/Omicron BA.5. U tom je ispitivanju 251 sudionik primio docjepnu dozu cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj), 254 ispitanika primila su docjepnu dozu monovalentnog cjepiva Nuvaxovid Omicron BA.5, a 259 ispitanika primilo je docjepnu dozu bivalentnog cjepiva Nuvaxovid Original/Omicron BA.5. Medijan vremena praćenja od prvog cijepljenja docjepnom dozom iznosio je 48 dana do datuma prestanka prikupljanja podataka 31. svibnja 2023.

Cjelokupni sigurnosni profil za docjepne doze monovalentnog cjepiva Nuvaxovid Omicron BA.5 bio je sličan onome nakon docjepne doze cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj). Najčešće nuspojave bile su osjetljivost na mjestu injekcije (> 50 %), bol na mjestu injekcije (> 30 %), umor (> 30 %), glavobolja (> 20 %), mialgija (> 20 %) i malaksalost (> 10 %). Nisu uočene nove nuspojave nakon docjepnih doza monovalentnog cjepiva Nuvaxovid Omicron BA.5. U 2. dijelu ispitivanja 2019nCoV-311, učestalost lokalnih i sistemskih događaja reaktogenosti bila je veća u žena nego u muškaraca za sva cjepiva koja su ispitivana.

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ),

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ),

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ),

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave iz kliničkih ispitivanja cjepiva Nuvaxovid i iskustva nakon odobrenja u osoba u dobi od 12 godina i starijih**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			limfadenopatija		
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaksija



Poremećaji živčanog sustava	glavobolja				parestezija hipoestezija
Srčani poremećaji					miokarditis perikarditis
Krvožilni poremećaji			hipertenzija <sup>d</sup>		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ili povraćanje <sup>a</sup>				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip eritem pruritus urtikarija		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija <sup>a</sup> atralgija <sup>a</sup>				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjetljivost na mjestu injekcije <sup>a</sup> bol na mjestu injekcije <sup>a</sup> umor <sup>a</sup> malaksalost <sup>a,b</sup>	crvenilo na mjestu injekcije <sup>a,c</sup> oticanje na mjestu injekcije <sup>a</sup> pireksija <sup>c</sup> bol u ekstremitetima	svrbež na mjestu injekcije zimica	toplina na mjestu injekcije	

a Nakon druge doze opažene su veće učestalosti tih događaja.

b Ovaj pojam također je uključivao događaje prijavljene kao bolest slična gripi.

c Ovaj pojam obuhvaća crvenilo na mjestu injekcije i eritem na mjestu injekcije (često).

d Hipertenzija nije prijavljena u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u kliničkom ispitivanju.

e Pireksija je češće opažena u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina u usporedbi s odraslima, a učestalost je bila „vrlo često“ nakon druge doze u adolescenata.

### Opis odabranih nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja povećana incidencija hipertenzije nakon cijepljenja cjepivom Nuvaxovid (n=46; 1,0%) u usporedbi s placebom (n=22; 0,6%) uočena je u starijih osoba tijekom 3 dana nakon cijepljenja.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog** u [Dodatku V](#) i navedu broj serije/Lot cjepiva, ako je dostupan.

## 4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i moguće simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepivo, proteinska podjedinica, ATK oznaka: J07BN04

### Mehanizam djelovanja

Cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 sastoji se od pročišćenog rekombinantnog proteina šiljka (S) virusa SARS-CoV-2 omikron XBB.1.5, koji je pune duljine i stabiliziran u svojoj prefuzijskoj konformaciji. Dodatak Matrix-M adjuvansa na bazi saponina olakšava aktivaciju stanica urođenog imunskog sustava, što povećava imunski odgovor specifičan za S protein. Dvije komponente cjepiva aktiviraju imunski odgovor B- i T-stanica na S-protein, uključujući neutralizirajuća protutijela, što može doprinijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

#### *Nuvaxovid XBB.1.5 (cjepivo Nuvaxovid prilagođeno za omikron varijantu)*

Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 procijenjena je na temelju podataka o djelotvornosti cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) i podataka o imunogenosti cjepiva prilagođenog za soj omikron BA.5.

U 2. dijelu ispitivanja 2019nCoV-311 ukupno su 694 ispitanika u dobi od 18 godina i starija, a u kojih je ocijenjena imunogenost i koja su prethodno primila 3 ili više doza cjepiva protiv bolesti COVID-19 tvrtke Pfizer-BioNTech ili cjepiva protiv bolesti COVID-19 tvrtke Moderna, primila docjepnu dozu jednog od sljedećih cjepiva: cjepivo Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj), monovalentno cjepivo Nuvaxovid Omicron BA.5 ili bivalentno cjepivo Nuvaxovid Original/Omicron BA.5. Docjepne doze primijenjene su nakon medijana od 11 - 13 mjeseci od zadnjeg cijepljenja. GMR-ovi i stope seroodgovora procijenjeni su mjesec dana nakon cijepljenja.

Primarni cilj ispitivanja bio je dokazati superiornost s obzirom na razinu titra neutralizirajućih protutijela na pseudovirus ( $ID_{50}$ ) i neinferiornost s obzirom na stope seroodgovora kod imunskog odgovora na omikron BA.5 varijantu induciranog dozom bivalentnog cjepiva Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 u odnosu na odgovor potaknut dozom cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) te procijeniti neinferiornost bivalentnog cjepiva Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 s obzirom na razinu  $ID_{50}$  za izvorni soj SARS-CoV-2 u odnosu na cjepivo Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj).

Dokazana je superiornost odgovora na omikron BA.5 varijantu izraženog kao  $ID_{50}$  za bivalentno cjepivo Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 u odnosu na cjepivo Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) jer je donja granica dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za GMR bila  $> 1$ . Dokazana je neinferiornost odgovora na izvorni soj izražen kao  $ID_{50}$  za bivalentno cjepivo Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 u odnosu na cjepivo Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) jer je donja granica dvostranog 95 %-tnog CI za GMR bila  $> 0,67$ .

Dokazana je neinferiornost stope seroodgovora na omikron BA.5 varijantu za bivalentno cjepivo Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 u odnosu na cjepivo Nuvaxovid (izvorni, Wuhan soj) jer je donja granica dvostranog 95 %-tnog CI za razliku postotka ispitanika sa seroodgovorom bila  $> -5$  %. Za više informacija vidjeti tablicu 2.

Eksplorativne analize imunogenosti uključile su procjenu omjera GMT  $ID_{50}$  i razliku u stopama seroodgovora na monovalentno cjepivo Nuvaxovid Omicron BA.5 u odnosu na cjepivo Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj). Omjer GMT-a nakon docjepne doze monovalentnog cjepiva Nuvaxovid Omicron BA.5 u usporedbi s docjepnom dozom cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) iznosio je 2,5 (dvostrani 95 %-tni CI: 2,10; 2,94). Razlika u stopama seroodgovora između docjepne doze monovalentnog cjepiva Nuvaxovid Omicron BA.5 i docjepne doze cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) iznosila je 33,2% (dvostrani 95 %-tni CI: 25,4 %; 40,7 %). Ti bi odgovori, iako nisu formalno procijenjeni, zadovoljili tri kriterija uspjeha u ovom ispitivanju.

**Tablica 2: Titri neutralizirajućih protutijela ( $ID_{50}$ ) na omikron BA.5 i Wuhan varijantu pseudovirusa i stope seroodgovora nakon cijepljenja docjepnom dozom monovalentnog cjepiva Nuvaxovid BA.5, cjepiva Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj) i bivalentnog cjepiva Nuvaxovid Original/Omicron BA.5 – PP podskup u kojem je proveden test neutralizacije pseudovirusa; 2. dio ispitivanja 2019nCoV-311**

Parametri	Ispitanici u dobi ≥ 18 godina					
	Monovalentno cjepivo Nuvaxovid Omicron BA.5	Cjepivo Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj)	Bivalentno cjepivo Nuvaxovid Original/Omicron BA.5	Bivalentno naspram cjepiva za izvorni soj Zadovoljen o testiranje hipoteze	Monovalentno cjepivo za omikron BA.5 naspram cjepiva za izvorni soj	Monovalentno cjepivo za omikron BA.5 naspram bivalentnog cjepiva
<b>Neutralizacija pseudovirusa varijante omikron BA.5</b>						
<b>Početne vrijednosti<sup>1</sup></b>						
n1	236	227	231			
GMT (ID <sub>50</sub> )	<b>348,4</b>	<b>326,6</b>	<b>293,3</b>			
95 %-tni CI <sup>2</sup>	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6			
<b>Vrijednosti 28. dana</b>						
n1	235	227	231	GMTR, LB 95 %-tnog CI > 1,0 kriterija superiornosti		
Prilagođeni GMT <sup>3</sup>	<b>1279,1</b>	<b>515,1</b>	<b>1017,8</b>	2,0 <b>DA</b>	2,5 NT	1,3 NT
95 %-tni CI <sup>2</sup>	1119,7; 1461,1	450,4; 589,0	891,0; 1162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50
GMFR koji se odnosi na 0. dan	<b>4,4</b>	<b>1,8</b>	<b>3,6</b>			
95 %-tni CI <sup>2</sup>	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	Razlika u SRR <sup>6</sup> LB 95 %-tnog CI > -5 % kriterija neinferiornosti		
Povećanje SRR ≥ 4 puta, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	107/235 ( <b>45,5</b> )	28/227 ( <b>12,3</b> )	92/231 ( <b>39,8</b> )	27,5 <b>DA</b>	33,2 NT	5,7 NT
95 %-tni CI <sup>5</sup>	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
<b>Neutralizacija izvorne (Wuhan) varijante pseudovirusa</b>						
<b>Početne vrijednosti<sup>1</sup></b>						
n1	236	227	230			
GMT (ID <sub>50</sub> )	1355,4	1259,7	1222,1			
95 %-tni CI <sup>2</sup>	1141,7; 1609,2	1044,1; 1519,8	1024,5; 1457,9			
<b>Vrijednosti 28. dana</b>						
n1	236	227	231	GMTR LB 95 %-tnog CI > 0,67 kriterija neinferiornosti		
Prilagođeni GMT <sup>3</sup>	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 <b>DA</b>	0,9	0,9
95 %-tni CI <sup>2</sup>	1766,6; 2310,1	1926,4; 2525,1	1932,9; 2529,3	0,84; 1,20	0,78; 1,08	0,77; 1,09
GMFR koji se odnosi na 0. dan	1,6	1,9	1,9			
95 %-tni CI <sup>2</sup>	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	Razlika u SRR <sup>6</sup>		

Povećanje SRR $\geq 4$ puta, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95 %-tni CI <sup>5</sup>	17,3; 28,3	17,6; 28,9	18,2; 29,5	-7,2; 8,3	-8,1; 7,2	-8,7; 6,6

Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; GMFR (engl. *geometric mean fold rise*) = višekratnik povećanja geometrijske sredine; GMT (engl. *geometric mean titre*) = geometrijska srednja vrijednost titra; GMTR (engl. *geometric mean titre ratio*) = omjer geometrijskih sredina titra; ID<sub>50</sub> = razrjeđenje pri kojem se postiže 50 %-tna inhibicija; LB = donja granica; LLOQ (engl. *lower limit of quantitation*) = donja granica kvantifikacije; n1 = broj ispitanika u PP-IMM skupu za analizu specifičnom za test pri svakom posjetu bez nezabilježenih podataka; n2 = broj ispitanika u PP-IMM skupu za analizu specifičnom za test bez nezabilježenih podataka 0. i 28. dana; n3 = broj ispitanika u kojih je zabilježeno povećanje za  $\geq 4$  puta s postotcima za čiji je izračun upotrijebljen n2 kao nazivnik; NT (engl. *not tested*) = nije ispitivano; PP-IMM = skup za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja; SRR (engl. *seroresponse rate*) = stopa seroodgovora.

<sup>1</sup> Početna vrijednost definirana je kao zadnja zabilježena procjena prije docjepljivanja.

<sup>2</sup> Izračunavanje 95 %-tnog CI za GMT i GMFR temeljilo se na t-distribuciji logaritamski transformiranih vrijednosti i transformiranih natrag na originalnu ljestvicu radi prikaza.

<sup>3</sup> Provedena je analiza ANCOVA s cjepnom skupinom i dobnom skupinom (18-54,  $\geq 55$  godina) kao fiksnim učincima i početnom vrijednošću (0. dan) kao kovarijatom koja je uključila sve cjepne skupine radi procjene prilagođenog GMT-a za sve cjepne skupine. U svakoj uparenoj usporedbi upotrijebljeni su podaci samo dvije skupine kako bi se procijenio prilagođeni GMTR između te dvije cjepne skupine. Srednja vrijednost razlike između cjepnih skupina i odgovarajućih granica intervala pouzdanosti potom je potencirana kako bi se dobio omjer ID<sub>50</sub> GMT-ova i odgovarajućih 95 %-tnih CI.

<sup>4</sup> SRR je definiran kao postotak ispitanika pri svakom posjetu nakon cijepjenja koji imaju povećanje titra  $\geq 4$  puta razine ID<sub>50</sub> u odnosu na početnu vrijednost ako je početna vrijednost jednaka ili viša od LLOQ ili  $\geq 4$  puta LLOQ ako je početna vrijednost niža od LLOQ i za čiji je izračun upotrijebljen n2 kao nazivnik.

<sup>5</sup> Za izračun 95 %-tnog CI za SRR upotrijebljena je Clopper-Pearsonova metoda.

<sup>6</sup> Izračun 95 %-tnog CI za razliku u SRR-u temeljio se na metodi Miettinen i Nurminen.

*Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj)*

## Klinička djelotvornost

### Primarno cijepjenje

Klinička djelotvornost, sigurnost i imunogenost cjepiva Nuvaxovid ocjenjuju se u dva pivotalna, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3, Ispitivanje 1 (2019nCoV-301) koje se provodi u Sjevernoj Americi i Ispitivanje 2 (2019nCoV-302) koje se provodi u Ujedinjenom Kraljevstvu, te u ispitivanju faze 2a/b, Ispitivanje 3 koje se provodi u Južnoafričkoj Republici.

#### *Ispitivanje 1 (2019nCoV-301)*

Ispitivanje 1 je multicentrično, randomizirano, za promatrača zaslijepjeno, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 koje je u tijeku, a koje uključuje glavno ispitivanje u odraslih koje se provodi u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih u Sjedinjenim Državama i Meksiku i pedijatrijsko proširenje ispitivanja koje se provodi u ispitanika u dobi od 12 do 17 godina u Sjedinjenim Državama.

#### *Ispitanici u dobi od 18 godina i stariji*

Nakon uključivanja u glavno ispitivanje u odraslih, sudionici su bili stratificirani po dobi (od 18 do 64 godine i  $\geq 65$  godina) i raspodijeljeni u omjeru 2:1 za primanje cjepiva Nuvaxovid ili placeba. Iz ispitivanja su isključeni sudionici koji su bili značajno imunokompromitirani zbog bolesti imunodeficiencije; koji su imali aktivni rak i bili na kemoterapiji; koji su primali kroničnu imunosupresivnu terapiju ili su primali imunoglobulin ili lijekove dobivene iz krvi unutar 90 dana; trudnice ili dojilje; ili su imali anamnezu bolesti COVID-19 potvrđene laboratorijskim pretragama. Bili su uključeni i sudionici s klinički stabilnim osnovnim komorbiditetom, kao i sudionici s dobro kontroliranom infekcijom HIV-om.

Uključivanje odraslih osoba završeno je u veljači 2021. Sudionici će se pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi procjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv COVID-19. Nakon prikupljanja dovoljno sigurnosnih podataka za podnošenje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanja lijeka u promet u hitnim situacijama, osobe koje su na početku primile placebo pozvane su da prime dvije injekcije cjepiva Nuvaxovid u razmaku od 21 dana dok su osobe koje su na početku primile cjepivo

Nuvaxovid pozvane da prime dvije injekcije placeba u razmaku od 21 dana („zaslijepljeno ukrižavanje“). Svim sudionicima ponuđena je prilika ih se nastavi pratiti u ispitivanju.

Populacija za primarnu analizu djelotvornosti (pod nazivom skup ispitanika za analizu djelotvornosti po planu ispitivanja [engl. *Per-Protocol Efficacy*, PP-EFF]) uključivala je 25 452 sudionika koji su primili ili cjepivo Nuvaxovid (n=17 312) ili placebo (n=8140), koji su primili dvije doze (1. doza 0. dana; 2. doza 21. dana, medijan 21 dan [IQR 21–23], u rasponu 14–60), nisu doživjeli isključujuća odstupanja od plana ispitivanja i nisu imali dokaze infekcije SARS-CoV-2 sedam dana nakon druge doze.

Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onima koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu PP-EFF za sudionike koji su primili cjepivo Nuvaxovid, medijan dobi iznosio je 47 godina (raspon: od 18 do 95 godina); 88 % (n=15 264) ispitanika bilo je dobi od 18 do 64 godina, dok je 12 % (n=2048) bilo u dobi od 65 godina i starije; 48 % ispitanika bile su žene; 94 % ispitanika bilo je iz Sjedinjenih Država, dok je 6 % ispitanika bilo iz Meksika; 76 % ispitanika bilo je bijele rase, 11 % ispitanika bili su crnci ili Afroamerikanci, 6 % su bili američki Indijanci (uključujući američke starosjedioce) ili starosjedioci Aljaske, dok su 4 % bili Azijci; i 22 % hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci. Najmanje jedan postojeći komorbiditet ili karakteristika načina života povezani s povećanim rizikom od teške bolesti COVID-19 bili su prisutni u 16 493 (95 %) sudionika. Komorbiditeti su uključivali: pretilost (indeks tjelesne mase (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); kroničnu bolest pluća; šećernu bolest tipa 2, kardiovaskularnu bolest; kroničnu bolest bubrega; ili virus humane imunodeficijencije (HIV). Druge visokorizične karakteristike uključivale su dob  $\geq 65$  godina (s komorbiditetima ili bez njih) ili dob  $< 65$  godina s komorbiditetima i/ili životnim ili radnim uvjetima koji uključuju poznato često izlaganje virusu SARS-CoV-2 ili uvjete guste populacije.

Slučajevi bolesti COVID-19 potvrđeni su lančanom reakcijom polimeraze (PCR) u središnjem laboratoriju. Djelotvornost cjepiva prikazana je u tablici 3.

**Tablica 3: Djelotvornost cjepiva protiv bolesti COVID-19 potvrđene PCR testom s početkom sedam dana nakon drugog cijepjenja<sup>1</sup> – skup ispitanika za analizu PP-EFF; ispitivanje 2019nCoV-301**

Podskupina	Nuvaxovid			Placebo			Djelotvornost cjepiva % (95 % CI)
	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%) <sup>2</sup>	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>2</sup>	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%) <sup>3</sup>	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>2</sup>	
<b>Primarna mjera ishoda djelotvornosti</b>							
Svi sudionici	17 312	14 (0,1)	3,26	8140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9; 94,6) <sub>3,4</sub>

<sup>1</sup> Ocjena djelotvornosti cjepiva u sudionika bez većih odstupanja od plana ispitivanja, koji su seronegativni (za SARS-CoV-2) na početku ispitivanja i nemaju laboratorijski potvrđenu trenutačnu infekciju virusom SARS-CoV-2 s početkom simptoma do 6 dana nakon druge doze i koji su primili potpuni propisani režim ispitivanog cjepiva.

<sup>2</sup> Srednja vrijednost stope incidencije bolesti u godini dana u 1000 osoba.

<sup>3</sup> Na temelju log-linearnog modela stope incidencije PCR-om potvrđene infekcije COVID-19, primjenom Poissonove regresije sa stratifikacijom prema skupini liječenja i dobi kao fiksnim učincima i robusnom varijancom pogreške, gdje je djelotvornost cjepiva =  $100 \times (1 - \text{relativni rizik})$  (Zou 2004).

<sup>4</sup> Ispunjen kriterij primarne mjere ishoda djelotvornosti za uspjeh uz donju granicu intervala pouzdanosti (engl. *lower bound confidence interval*, LBCI)  $> 30$  % prema planiranoj primarnoj potvrdnoj analizi

Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid u sprječavanju pojave bolesti COVID-19 od sedam dana nakon 2. doze iznosila je 90,4 % (95 % CI 82,9; 94,6). Nisu prijavljeni slučajevi teškog oblika bolesti COVID-19 u 17 312 sudionika koji su primili Nuvaxovid u usporedbi s četiri slučaja teškog oblika

bolesti COVID-19 koji su prijavljeni u 8140 ispitanika koji su primili placebo u skupu ispitanika za analizu PP-EFF.

Analize primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama pokazale su slične brojčane procjene (engl. *point estimates*) djelotvornosti među podskupinama prema spolu i rasi, kao i za sve sudionike s medicinskim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19. Nije bilo značajnih razlika u ukupnoj djelotvornosti cjepiva u sudionika koji su imali povećan rizik od teškog oblika bolesti COVID-19, uključujući one s jednim komorbiditetom ili više njih koji povećavaju rizik od teškog oblika bolesti COVID-19 (npr., BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična bolest pluća, šećerna bolest tipa 2, kardiovaskularna bolest i kronična bolest bubrega).

Rezultati djelotvornosti odražavaju uključivanje u ispitivanje koji je provedeno tijekom vremenskog razdoblja kada su sojevi klasificirani kao varijante koje izazivaju zabrinutost ili varijante od interesa pretežno kružili u dvjema zemljama (SAD i Meksiko) u kojima je ispitivanje provedeno. Podaci o sekvenciranju bili su dostupni za 61 od 77 slučajeva u populaciji za procjenu mjere ishoda (79 %). Od toga je njih 48 od 61 (79 %) utvrđeno kao varijante koje izazivaju zabrinutost ili varijante od interesa. Najčešće utvrđene varijante koje izazivaju zabrinutost bile su alfa s 31/61 slučaja (51 %), beta (2/61, 4 %) i gama (2/61, 4 %), dok su najčešće varijante od interesa bile jeta s 8/61 slučaja (13 %) i epsilon (3/61, 5 %).

#### *Djelotvornost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina*

Procjena djelotvornosti i imunogenosti cjepiva Nuvaxovid u adolescentnih sudionika u dobi od 12 do 17 godina provedena je u Sjedinjenim Državama u sklopu pedijatrijskog proširenja multicentričnog, randomiziranog, za promatrača zalijepljenog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3, ispitivanja 2019nCoV-301, koje je u tijeku. Ukupno 1799 ispitanika, raspodijeljenih u omjeru 2:1 za primanje dvije doze cjepiva Nuvaxovid (n=1205) ili placebo (n=594) intramuskularnom injekcijom u razmaku od 21 dan, predstavljalo je populaciju za ocjenu djelotvornosti prema planu ispitivanja. Ispitanici s potvrđenom infekcijom ili prethodnom infekcijom uzrokovanom SARSCoV-2 u vrijeme randomizacije nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti.

Uključivanje adolescenata dovršeno je u lipnju 2021. Ispitanici su praćeni do 24 mjeseca nakon druge doze radi procjene sigurnosti, djelotvornosti i imunogenosti protiv bolesti COVID-19. Nakon 60 dana razdoblja sigurnosnog praćenja, adolescenti koji su na početku primili placebo pozvani su da prime dvije injekcije cjepiva Nuvaxovid u razmaku od 21 dan, a oni koji su na početku primili cjepivo Nuvaxovid da prime dvije injekcije placebo u razmaku od 21 dan („zaslijepljeno ukrižavanje”). Svim ispitanicima ponuđena je prilika za nastavak praćenja u ispitivanju.

COVID-19 definiran je kao prva epizoda blagog, umjerenog ili teškog oblika bolesti COVID-19 potvrđenog PCR-om s najmanje jednim ili više unaprijed definiranih simptoma unutar svake kategorije težine. Blagi oblik bolesti COVID-19 definiran je kao vrućica, novonastali kašalj ili najmanje 2 ili više dodatnih simptoma COVID-19.

Bilo je 20 slučajeva PCR-om potvrđenog, simptomatski blagog oblika bolesti COVID-19 (Nuvaxovid, n=6 [0,5 %]; placebo, n=14 [2,4 %]) što je rezultiralo brojčanom procjenom djelotvornosti od 79,5 % (95 % CI: 46,8 %; 92,1 %).

U vrijeme ove analize, varijanta koja izaziva zabrinutost (engl. *variant of concern*, VOC) delta (B.1.617.2 i AY linije) bila je prevladavajuća varijanta koja je kružila u SAD-u i obuhvatila je sve slučajeve iz kojih su dostupni podaci o sekvenci (11/20, 55 %).

#### *Imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina*

Analiza odgovora neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 14 dana nakon 2. doze (35. dan) provedena je u adolescentnih ispitanika koji su seronegativni na anti-SARS-CoV-2 nukleoprotein (NP) i PCR-negativni na početku. Odgovori neutralizirajućih protutijela uspoređivani su s onima uočenima u seronegativnih/PCR-negativnih odraslih ispitanika u dobi od 18 do 25 godina iz glavnog ispitivanja u odraslih (skup ispitanika za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja (engl. *Per Protocol*

*Immunogenicity*, PP-IMM)) kao što je prikazano u tablici 4. Neinferiornost je zahtijevala da budu ispunjena sljedeća tri kriterija: donja granica dvostranog 95 % CI za omjer geometrijskih sredina titara (engl. *geometric mean titer*, GMT) (GMT u ispitanika u dobi od 12 do 17 godina / GMT u ispitanika u dobi od 18 do 25 godina) > 0,67; brojčana procjena omjera GMT-ova  $\geq 0,82$  i donja granica dvostranog 95 % CI za razliku u stopama serokonverzije (SCR) (SCR ispitanika u dobi od 12 do 17 godina minus SCR ispitanika u dobi od 18 do 25 godina) > -10 %. Ovi kriteriji neinferiornosti su ispunjeni.

**Tablica 4: Prilagođeni omjer geometrijskih sredina testom mikroneutralizacije utvrđenih titara neutralizirajućih protutijela za SARS-CoV-2 S divljeg tipa virusa na 35. dan sveukupno i prikazano po dobnim skupinama (skup ispitanika za analizu PP-IMM)<sup>1</sup>**

Test	Vremenska točka	Pedijatrijsko proširenje (12 do 17 godina) N=390	Glavno ispitivanje u odraslih (18 do 25 godina) N=416	12 do 17 godina naspram 18 do 25 godina
		GMT 95 % CI <sup>2</sup>	GMT 95 % CI <sup>2</sup>	GMR 95 % CI <sup>2</sup>
<b>Mikroneutralizacija (1/razrjeđenje)</b>	35. dan (14 dana nakon 2. doze)	3859,6 (3422,8; 4352,1)	2633,6 (2388,6; 2903,6)	1,46 (1,25; 1,71) <sup>3</sup>

Kratice: ANCOVA = analiza kovarijance; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; GMR = omjer GMT-a, koji je definiran kao omjer 2 GMT-a za usporedbu 2 dobne kohorte; GMT (engl. *geometric mean titer*) = geometrijska sredina titra; LLOQ (engl. *lower limit of quantitation*) = donja granica kvantifikacije; MN = mikroneutralizacija; N = broj ispitanika u PP-IMM skupu za analizu specifičnom za test u svakom dijelu ispitivanja, a koji su imali zabilježen odgovor pri svakom posjetu; PP-IMM = skup za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

<sup>1</sup> Tablica uključuje samo sudionike u skupini s aktivnim cjepivom.

<sup>2</sup> Analiza ANCOVA s dobnom kohortom kao glavnim učinkom i početnim MN testom neutralizirajućih protutijela kao kovarijatom provedena je za procjenu GMR-a. Vrijednosti pojedinačnih odgovora zabilježene kao ispod LLOQ-a postavljene su na polovicu LLOQ-a.

<sup>3</sup> Predstavlja (n1, n2) populacije definirane kao:

n1 = broj ispitanika u glavnom ispitivanju u odraslih (18 do 25 godina) s rezultatom neutralizirajućih protutijela pri svakom posjetu

n2 = broj ispitanika u pedijatrijskom proširenju (12 do 17 godina) s rezultatom neutralizirajućih protutijela pri svakom posjetu

#### *Ispitivanje 2 (2019nCoV-302)*

Ispitivanje 2 je multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 sa zasljepljenim promatračima, a provedeno je u ispitanika u dobi od 18 do 84 godine u Ujedinjenom Kraljevstvu. Ispitanici su nakon uključivanja bili stratificirani prema dobi (od 18 do 64 godine; od 65 do 84 godine) za primanje cjepiva Nuvaxovid ili placebo. Iz ispitivanja su isključeni ispitanici koji su bili značajno imunokompromitirani zbog bolesti imunodeficijencije; trenutne dijagnoze ili liječenja raka; autoimune bolesti/stanja; zbog toga što su primali kroničnu imunosupresivnu terapiju ili su primili imunoglobulin ili lijekove dobivene iz krvi unutar 90 dana; zbog poremećaja krvarenja ili kontinuirane upotrebe antikoagulansa; zbog anamneze alergijskih reakcija i/ili anafilaksije; zbog toga što su bile trudnice; ili su imali anamnezu bolesti COVID-19 potvrđene laboratorijskim pretragama. U ispitivanje su uključeni ispitanici s klinički stabilnom bolešću, koja se definira kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Iz ispitivanja nisu bili isključeni ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom HIV-om, virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Uključivanje u ispitivanje završeno je u studenom 2020. godine. Sudionici su praćeni do 12 mjeseci nakon primarnog cijepjenja radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Skup ispitanika za primarnu analizu djelotvornosti prema planu ispitivanja (PP-EFF) uključivao je 14 039 ispitanika koji su primili ili cjepivo Nuvaxovid (n = 7020) ili placebo (n = 7019), primili su dvije doze (1. doza 0. dana; 2. doza nakon medijana od 21 dan [IQR 21–23], u rasponu 16–45), nisu doživjeli isključujuća odstupanja od plana ispitivanja i nisu imali dokaze infekcije virusom SARS-CoV-2 7 dana nakon druge doze (tablica 5).

Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onih koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu PP-EFF za sudionike koji su primili Nuvaxovid, medijan dobi bio je 56,0 godina (raspon: od 18 do 84 godine); 72 % (n = 5067) ispitanika bilo je u dobi od 18 do 64 godine i 28 % (n = 1953) bilo je u dobi od 65 do 84 godine; 49 % bile su žene; 94 % bili su bijelci; 3 % bili su Azijci; 1 % bilo je više rasa, <1% su bili crnci ili Afroamerikanci; i <1 % bili su hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci; dok je 45 % imalo barem jedno komorbidno stanje.

**Tablica 5: Analiza djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19 potvrđene PCR testom s početkom najmanje 7 dana nakon drugog cijepljenja - (PP-EFF populacija): Ispitivanje 2 (2019nCoV-302)**

Podskupina	Nuvaxovid (za izvorni, Wuhan soj)			Placebo			Djelotvornost cjepiva % (95 % CI)
	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%)	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>1</sup>	Sudionici N	Slučajevi bolesti COVID-19 n (%)	Stopa incidencije u godini dana na 1000 osoba <sup>1</sup>	
<b>Primarna mjera ishoda djelotvornosti</b>							
Svi Sudionici	7020	10 (0,1)	6,53	7019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2; 94,6) <sup>2,3</sup>
<b>Analiza primarne mjere ishoda djelotvornosti u podskupinama</b>							
Dob od 18 do 64 godine	5067	9 (0,2)	12,30	5062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7; 94,9) <sup>2</sup>
Dob od 65 do 84 godine	1953	1 (0,10) <sup>2</sup>	---	1957	9 (0,9) <sup>2</sup>	---	88,9 % (20,2; 99,7) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Srednja vrijednost stope incidencije bolesti u godini dana u 1000 osoba.

<sup>2</sup> Na temelju log-linearnog modela pojavnosti primjenom modificirane Poissonove regresije s funkcijom logaritamske povezanosti, terapijskom skupinom i stratifikacijom (dobna skupina i objedinjeno područje) kao fiksnim učincima i robusnom varijancom pogreške [Zou 2004.].

<sup>3</sup> Ispunjen kriterij primarne mjere ishoda djelotvornosti za uspjeh uz donju granicu intervala pouzdanosti (LBCI) >30 %, djelotvornost je potvrđena kod interim analize.

<sup>4</sup> Na temelju Clopper-Pearsonovog modela (zbog nekoliko događaja), 95 % CI-i izračunati pomoću Clopper-Pearsonove egzaktne binomne metode prilagođene za ukupno vrijeme praćenja.

Ovi rezultati odražavaju uključivanje tijekom razdoblja kada je varijanta B.1.1.7 (alfa) bila u cirkulaciji u Ujedinjenom Kraljevstvu. Utvrđivanje varijante alfa temeljilo se na neuspješnom identificiranju ciljnog S gena pomoću PCR testa. Podaci su bili dostupni za 95 od 106 slučajeva u populaciji za procjenu mjere ishoda (90 %). Od njih je 66 od 95 (69 %) utvrđeno kao varijanta alfa s drugim slučajevima klasificiranim kao ne-alfa.

Nisu prijavljeni slučajevi teškog oblika bolesti COVID-19 u 7020 sudionika koji su primili Nuvaxovid u usporedbi s 4 slučaja teškog oblika bolesti COVID-19 prijavljena u 7019 osoba koje su primile placebo u skupu ispitanika za analizu PP-EFF.



### *Podispitivanje istovremene primjene odobrenog sezonskog cjepiva protiv gripe*

Ukupno je 431 ispitanik istodobno cijepljen inaktiviranim cjepivima protiv sezonske gripe; 217 sudionika u podispitivanju primalo je cjepivo Nuvaxovid, a 214 placebo. Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onima koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja (PP-IMM) za sudionike koji su primali Nuvaxovid (n = 191), medijan dobi iznosio je 40 godina (raspon: od 22 do 70 godina); 93 % (n = 178) bilo je u dobi od 18 do 64 godina, dok je 7 % (n = 13) bilo u dobi od 65 do 84 godine; 43 % su bile žene; 75 % su bili bijelci; 23 % su bili miješanih rasa ili pripadnici etničkih manjina; 27 % imalo je barem jedno komorbidno stanje. Istodobna primjena nije dovela do promjena u odgovoru imunskog sustava na cjepivo protiv gripe, kako je izmjereno testom inhibicije hemaglutinacije (engl. *hemagglutination inhibition assay*, HAI). Zabilježeno je smanjenje odgovora protutijela na Nuvaxovid od 30 % na temelju IgG testa za protutijela na protein šiljka sa stopama serokonverzije sličnima sudionicima koji nisu istovremeno primili cjepivo protiv gripe (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8).

### *Ispitivanje 3 (2019nCoV-501)*

Ispitivanje 3 je multicentrično, randomizirano, za promatrača zaslijepljeno, placebo kontrolirano ispitivanje faze 2a/b, provedeno u HIV negativnih ispitanika u dobi od 18 do 84 godine i osoba koje žive s HIV-om (engl. *people living with HIV*, PLWH) u dobi od 18 do 64 godine u Južnoafričkoj Republici. PLWH su bili medicinski stabilni (bez oportunističkih infekcija), primali su visoko aktivnu i stabilnu antiretrovirusnu terapiju te imali HIV-1 virusno opterećenje od <1000 kopija/ml.

Uključivanje u ispitivanje je završeno u studenom 2020. godine.

Skup ispitanika za primarnu analizu djelotvornosti (PP-EFF) uključivao je 2770 sudionika koji su primili ili cjepivo Nuvaxovid (n = 1408) ili placebo (n = 1362), primili su dvije doze (1. doza 0. dana; 2. doza 21. dana), nisu doživjeli isključujuća odstupanja od plana ispitivanja i nisu imali dokaze infekcije SARS-CoV-2 sedam dana nakon druge doze.

Demografske i početne karakteristike bile su uravnotežene među sudionicima koji su primali cjepivo Nuvaxovid i onima koji su primali placebo. U skupu ispitanika za analizu PP-EFF za sudionike koji su primali cjepivo Nuvaxovid, medijan dobi bio je 28 godina (raspon: od 18 do 84 godine); 40% bile su žene; 91% su bili crnci/Afroamerikanci; 2% bili su bijelci; 3% bilo je više rasa, 1% su bili Azijci i 2% bili su hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci; dok je 5,5% bilo HIV pozitivno.

Za potpunu analizu (skup ispitanika za analizu PP-EFF) primarne mjere ishoda djelotvornosti, prikupljeno je ukupno 147 simptomatski blagih, umjerenih ili teških slučajeva COVID-19 među svim odraslim sudionicima, seronegativnih (na SARS-CoV-2) na početku, s 51 (3,62%) slučajem za cjepivo Nuvaxovid naspram 96 (7,05%) slučajeva za placebo. Rezultirajuća djelotvornost cjepiva Nuvaxovid bila je 48,6% (95% CI: 28,4; 63,1).

Ovi rezultati odražavaju uključivanje tijekom razdoblja kada je varijanta B.1.351 (beta) bila u cirkulaciji u Južnoafričkoj Republici.

### *Docjepljivanje*

#### *Imunogenost u sudionika u dobi od 18 godina i starijih*

##### *Ispitivanje 2019nCoV-101, 2. dio*

Sigurnost i imunogenost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid procijenjene su u randomiziranom, za promatrača zaslijepljenom, placebo kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze 2 koje je u tijeku (Ispitivanje 2019nCoV-101, 2. dio), a u kojem se ispituje primjena jedne docjepne dozom u zdravih sudionika u dobi od 18 do 84 godine koji su na početku bili seronegativni na SARS-CoV-2. Ukupno 254 sudionika (potpuni skup za analizu) primilo je dvije doze cjepiva Nuvaxovid (svaka od 0,5 ml, odnosno 5 mikrograma, u razmaku od 3 tjedna) za primarno cijepljenje. Podskupina od 104 sudionika

docijepljena je cjepivom Nuvaxovid otprilike 6 mjeseci nakon primanja 2. doze primarnog cijepjenja. Primjena jedne docjepne doze cjepiva Nuvaxovid izazvala je približno 96-struko povećanje GMT-a neutralizirajućih protutijela, od 63 prije docjepljivanja (189. dan) na 6023 nakon docjepljivanja (217. dan) i približno 4,1-struko povećanje vršnog GMT-a (14 dana nakon 2. doze) od 1470.

#### *Ispitivanje 2019nCoV-501*

U Ispitivanju 3, randomiziranom, za promatrača zaslijepjenom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 2a/b, sigurnost i imunogenost docjepljivanja procijenjene su kod zdravih HIV negativnih odraslih sudionika u dobi od 18 do 84 godine i medicinski stabilnih osoba koje žive s HIV-om u dobi od 18 do 64 godine koji su na početku ispitivanja bili seronegativni na SARS-CoV-2. Ukupno 1173 sudionika (skup ispitanika za analizu imunogenosti prema planu ispitivanja) docijepljeno je dozom cjepiva Nuvaxovid približno 6 mjeseci nakon završetka primarnog cijepjenja cjepivom Nuvaxovid (201. dan). Došlo je do približno 52-strukog povećanja GMT-a neutralizirajućih protutijela, od vrijednosti 69 prije docjepljivanja (201. dan) na 3600 nakon docjepljivanja (236. dan) i približno 5,2-strukog povećanja vršnog GMT-a (14 dana nakon 2. doze) od 694.

Sigurnost i imunogenost cjepiva protiv COVID-19 kada se daju kao docjepne doze nakon dovršetka primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv COVID-19 ocijenjene su u neovisnom ispitivanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Neovisno, multicentrično, randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 2 koje su pokrenuli ispitivači (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) istraživalo je imunogenost docjepna doza u odraslih u dobi od 30 godina i starijih koji u anamnezi nemaju laboratorijski potvrđene infekcije SARS-CoV-2. Nuvaxovid je primijenjen najmanje 70 dana nakon dovršetka primarnog cijepjenja cjepivom ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) ili najmanje 84 dana nakon dovršetka primarnog cijepjenja cjepivom BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). Titri neutralizirajućih protutijela izmjereni testom za divlji tip procijenjeni su 28 dana nakon docjepljivanja. U skupini određenoj za primanje cjepiva Nuvaxovid, 115 sudionika primalo je cjepivo ChAdOx1 nCov-19 za primarno cijepjenje s dvije doze, a 114 sudionika primarno je cijepjeno s dvije doze cjepiva BNT162b2, prije primanja jedne docjepne doze (0,5 ml) cjepiva Nuvaxovid. Cjepivo Novaxovid (za izvorni, vuhanski soj) pokazalo je odgovor na docjepljivanje bez obzira na cjepivo korišteno za primarno cijepjenje.

#### *Docjepljivanje u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina*

Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Nuvaxovid u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina zaključena je na temelju podataka prikupljenih za docjepljivanje ovim cjepivom u odraslih u ispitivanjima 2019nCoV-101 i 2019nCoV-501, budući da se pokazalo da Nuvaxovid izaziva usporedivi imunosni odgovor i učinkovitost nakon primarnog cijepjenja u adolescenata i u odraslih, te da je kod primjene za docijepljivanje u odraslih pokazano da ima sposobnost pojačati postojeći imunosni odgovor postignut prethodnim cijepljenjem.

#### Starija populacija

Cjepivo Nuvaxovid ocijenjeno je u osoba u dobi od 18 godina i starijih. Djelotvornost cjepiva Nuvaxovid bila je dosljedna između starijih ( $\geq 65$  godina) i mlađih osoba (od 18 do 64 godine) za primarno cijepjenje.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Nuvaxovid u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nije primjenjivo.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

#### Genotoksičnost i karcinogenost

*In vitro* ispitivanja genotoksičnosti provedena su za adjuvans Matrix-M. Pokazalo se da adjuvans nije genotoksičan. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti. Karcinogenost se ne očekuje.

#### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje razvojne i reproduktivne toksičnosti provedeno je na ženama štakora koje su primile četiri intramuskularne doze (dvije prije parenja; dvije tijekom gestacije) od 5 mikrograma proteina SARS-CoV-2 rS (približno 200 puta više u odnosu na ljudsku dozu od 5 mikrograma na osnovi prilagodbe prema tjelesnoj težini) uz 10 mikrograma adjuvansa Matrix-M (približno 40 puta više u odnosu na ljudsku dozu od 50 mikrograma na osnovi prilagodbe prema tjelesnoj težini). Nisu opaženi s cjepivom povezani štetni učinci na plodnost, trudnoću/dojenje ili razvoj embrija/fetusa i potomstva do 21. dana postnatalno.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
natrijev klorid  
polisorbat 80  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

#### adjuvans (Matrix-M)

kolesterol  
fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*- $\alpha$ -tokoferol)  
kalijev dihidrogenfosfat  
kalijev klorid  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev klorid  
voda za injekcije

Za adjuvans: vidjeti također dio 2.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili razrjeđivati.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

12 mjeseci na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićeno od svjetlosti.

Neotvoreno cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 pokazalo se stabilnim do 12 sati na temperaturi od 25°C. Čuvanje na temperaturi od 25°C nije preporučeni uvjet za čuvanje ili transport, ali se ova informacija

može koristiti kao vodič pri donošenju odluke o primjeni u slučaju privremenih odstupanja temperature čuvanja tijekom 12-mjesečnog razdoblja čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

#### Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C ili 6 sati na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) od trenutka prvog probijanja čepa bočice iglom do primjene.

S mikrobiološkog stajališta, nakon prvog otvaranja (prvog probijanja čepa iglom), cjepivo treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika i ne bi trebali prekoračiti 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C ili 6 sati na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).  
Ne zamrzavati.

Čuvati bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja bočice vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Višedozna bočica

##### *Bočica s 5 doza*

2,5 ml disperzije u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma) i aluminijskim prstenom s plavim plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 2 višedozne bočice ili 10 višedoznih bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Upute za rukovanje i primjenu

S ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

##### *Priprema za primjenu*

- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C i čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz kutije u hladnjaku.
- Na naljepnicu bočice zabilježite datum i vrijeme kada je bočicu potrebno baciti (novi rok valjanosti). Upotrijebiti unutar 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

##### *Pregledajte bočicu*

- Lagano vrtite višedoznu bočicu prije i između uzimanja svake doze. Ne tresti.

- Svaka višedozna bočica sadrži bezbojnu do blago žutu, bistru do blago opalescentnu disperziju koja ne sadrži vidljive čestice.
- Prije primjene vizualno provjerite sadržaj bočice kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i/ili promjene boje. Nemojte davati cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

#### *Primijenite cjepivo*

- Bočica sadrži suvišak disperzije kako bi se osiguralo izvlačenje najviše 5 doza (bočica od 2,5 ml) od 0,5 ml.
- Svaka doza od 0,5 ml izvlači se sterilnom iglom u sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
  - Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
  - Ne skupljajte preostali višak cjepiva iz više bočica.

#### *Čuvanje nakon prvog probijanja čepa iglom*

- Otvorenu bočicu čuvati na temperaturi između 2°C i 8°C do 12 sati ili na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) do 6 sati nakon prvog probijanja čepa bočice, vidjeti dio 6.3.

#### *Odlaganje*

- Bacite cjepivo ako se ne upotrijebi unutar 12 sati ako je čuvano na temperaturi između 2°C i 8°C ili unutar 6 sati ako je čuvano na sobnoj temperaturi nakon prvog probijanja čepa bočice, vidjeti dio 6.3.

#### *Zbrinjavanje*

- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1618/006      10 višedoznih bočica (5 doza po bočici)  
EU/1/21/1618/008      2 višedozne bočice (5 doza po bočici)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2021.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 3. listopada 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nuvaxovid disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 5 mikrograma rekombinantnog proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 i adjuvans Matrix-M

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Adjuvans Matrix-M: Frakcija-A i Frakcija-C ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbitat 80, kolesterol, fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*- $\alpha$ -tokoferol), kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju  
10 višedoznih bočica  
2 višedozne bočice  
Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml  
5 ml

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za više informacija skenirajte ili posjetite  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Nakon prvog probijanja čepa čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C, upotrijebiti u roku od 12 sati ili u roku od 6 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Češka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)**

EU/1/21/1618/001

EU/1/21/1618/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nuvaxovid disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.m.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 doza od 0,5 ml  
5 ml

**6. DRUGO**

Datum:  
Vrijeme:

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nuvaxovid disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 5 mikrograma rekombinantnog proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 i adjuvans Matrix-M

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Adjuvans Matrix-M: Frakcija-A i Frakcija-C ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbitat 80, kolesterol, fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*- $\alpha$ -tokoferol), kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju  
10 višedoznih bočica  
2 višedozne bočice  
Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml  
2,5 ml

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za više informacija skenirajte ili posjetite  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Nakon prvog probijanja čepa čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C, upotrijebiti u roku od 12 sati ili u roku od 6 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Češka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)**

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nuvaxovid disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.m.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 doza od 0,5 ml  
2,5 ml

**6. DRUGO**

Datum:  
Vrijeme:

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Nuvaxovid XBB.1.5 disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 5 mikrograma rekombinantnog proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5) i adjuvans Matrix-M

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Adjuvans Matrix-M: Frakcija-A i Frakcija-C ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbit 80, kolesterol, fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*- $\alpha$ -tokoferol), kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid i voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju  
10 višedoznih bočica  
2 višedozne bočice  
Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml  
2,5 ml

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za više informacija skenirajte ili posjetite  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Nakon prvog probijanja čepa čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C, upotrijebiti u roku od 12 sati ili u roku od 6 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, Češka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)**

EU/1/21/1618/006

EU/1/21/1618/008

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nuvaxovid XBB.1.5 disperzija za injekciju  
cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

i.m.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 doza od 0,5 ml  
2,5 ml

**6. DRUGO**

Datum:  
Vrijeme:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Nuvaxovid disperzija za injekciju cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Nuvaxovid i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Nuvaxovid
3. Kako se daje Nuvaxovid
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nuvaxovid
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Nuvaxovid i za što se koristi**

Nuvaxovid je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2.

Nuvaxovid se primjenjuje u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodna obrana tijela) da proizvodi protutijela i specijalizirane bijele krvne stanice koje djeluju protiv virusa, kako bi pružilo zaštitu od virusa COVID-19. Nijedan sastojak ovog cjepiva ne može uzrokovati bolest COVID-19.

#### **2. Što morate znati prije nego primite Nuvaxovid**

##### **Nuvaxovid se ne smije davati**

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Nuvaxovid ako:

- ste ikada imali tešku ili po život opasnu alergijsku reakciju nakon primanja bilo koje druge injekcije cjepiva ili nakon što ste primili Nuvaxovid u prošlosti,
- ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom,
- imate visoku temperaturu (iznad 38°C) ili tešku infekciju. Međutim, možete primiti cjepivo ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih putova poput prehlade,
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka,
- Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Nakon cijepjenja cjepivom Nuvaxovid postoji povećan rizik od miokarditisa (upala srčanog mišića) i perikarditisa (upala ovojnice oko srca) (pogledajte dio 4).

Ta se stanja mogu razviti unutar nekoliko dana od cijepjenja, a većinom su se javljala unutar 14 dana. Nakon cijepjenja trebate pripaziti na pojavu znakova miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca (palpitacije) i bol u prsnoj koži, te u slučaju njihove pojave odmah potražiti liječničku pomoć.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Nuvaxovid.

Kao i kod svakog cjepiva, cijepjenje s 2 doze cjepiva Nuvaxovid možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

## **Djeca**

Nuvaxovid se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Nuvaxovid u djece mlađe od 12 godina.

## **Drugi lijekovi i Nuvaxovid**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primite ovo cjepivo.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neke od nuspojava cjepiva Nuvaxovid navedene u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (na primjer, osjećaj nesvjesticke ili ošamućenosti ili veliki umor).

Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se osjećate loše nakon cijepjenja. Pričekajte da se ti učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

## **Nuvaxovid sadrži natrij i kalij**

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## **3. Kako se daje Nuvaxovid**

### *Osobe u dobi od 12 godina i starije*

Cjepivo Nuvaxovid primit ćete u obliku dvije zasebne injekcije od 0,5 ml.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam cjepivo u mišić nadlaktice.

Za dovršavanje primarnog cijepjenja cjepivom Nuvaxovid preporučuje se primjena druge doze istog cjepiva tri tjedna nakon prve doze.

Docjepljivanje cjepivom Nuvaxovid može se provesti otprilike 3 mjeseca nakon druge doze u osoba u dobi od 12 godina i starijih.



Tijekom i nakon svake injekcije cjepiva liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas oko 15 minuta radi praćenja znakova alergijske reakcije.

Ako propustite termin za primanje druge injekcije cjepiva Nuvaxovid, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet. Ako propustite zakazanu injekciju, možda nećete biti u potpunosti zaštićeni od bolesti COVID-19.

#### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kao i s drugim cjepivima, možete osjetiti bol ili nelagodu na mjestu uboda injekcije ili možete primijetiti crvenilo i otekline na tom mjestu. Te reakcije, međutim, obično nestanu unutar nekoliko dana.

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako dobijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- nesvjestica ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usnica, lica ili grla
- koprivnjača ili osip
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu

Ako dobijete druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- mučnina ili povraćanje
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- osjetljivost ili bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- opće loše osjećanje

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- oticanje na mjestu primjene injekcije
- vrućica (>38°C)
- bol ili neugoda u ruci, šaci, nozi i/ili stopalu (bol u ekstremitetu)

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povećani limfni čvorovi
- visok krvni tlak
- koža koja svrbi, osip ili koprivnjača
- crvenilo kože
- koža koja svrbi na mjestu primjene injekcije
- zimica

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- toplina na mjestu primjene injekcije

**Nepoznato** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- teška alergijska reakcija
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjećaj ili osjetljivost, posebno na koži (hipoestezija)
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice oko srca (perikarditis) koja može dovesti do nedostatka zraka, osjećaja lupanja srca ili bolova u prsnoj koži

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

## **5. Kako čuvati Nuvaxovid**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva.

Informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti te uporabi i rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Nuvaxovid sadrži**

- Jedna doza (0,5 ml) cjepiva Nuvaxovid sadrži 5 mikrograma proteina šiljka virusa SARS-CoV-2\* i adjuvans Matrix-M.

\*proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA primjenom bakulovirusnog ekspresijskog sustava u staničnoj liniji koja potječe iz Sf9 stanica insekta vrste *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M uključen je u ovo cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi su tvari uključene u određena cjepiva kako bi se ubrzali, poboljšali i/ili produžili zaštitni učinci cjepiva. Adjuvans Matrix-M sadrži po dozi od 0,5 ml Frakciju-A (42,5 mikrograma) i Frakciju-C (7,5 mikrograma) ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) sadržani u cjepivu Nuvaxovid su:
  - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
  - natrijev dihidrogenfosfat hidrat
  - natrijev hidrogenfosfat dihidrat
  - natrijev klorid
  - polisorbit 80
  - kolesterol
  - fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*  $\alpha$ -tokoferol)
  - kalijev dihidrogenfosfat
  - kalijev klorid
  - natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
  - kloridna kiselina (za podešavanje pH)
  - voda za injekcije

## Kako Nuvaxovid izgleda i sadržaj pakiranja

- Disperzija je bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna (pH 7,2).

### Bočica s 5 doza

- 2,5 ml disperzije za injekciju u bočici s gumenim čepom i plavim plastičnim *flip-off* zatvaračem.
- Veličina pakiranja: 2 višedozne bočice ili 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml.

### Bočica s 10 doza

- 5 ml disperzije za injekciju u bočici s gumenim čepom i plavim plastičnim *flip-off* zatvaračem.
- Veličina pakiranja: 2 višedozne bočice ili 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

## Proizvođač

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

## Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Skenirajte kod mobilnim uređajem kako biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.



Ili posjetite URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

## Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

---

## Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo Nuvaxovid primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice, u dvije doze s razmakom od tri tjedna.

Docjepljivanje cjepivom Nuvaxovid može se provesti otprilike 3 mjeseca nakon druge doze u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

S ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

#### *Priprema za primjenu*

- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) i čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz kutije u hladnjaku.
- Na naljepnicu bočice zabilježite datum i vrijeme kada je bočicu potrebno baciti (novi rok valjanosti nakon vađenja iz hladnjaka). Upotrijebiti unutar 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C ili unutar 6 sati na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) nakon prvog probijanja čepa.

#### *Pregledajte bočicu*

- Lagano vrtite višedoznu bočicu prije i između uzimanja svake doze. Ne tresti.
- Svaka višedozna bočica sadrži bezbojnu do blago žutu, bistru do blago opalescentnu disperziju.
- Prije primjene vizualno provjerite sadržaj bočice kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

#### *Primijenite cjepivo*

- Bočica sadrži suvišak disperzije kako bi se osiguralo izvlačenje najviše 5 doza (bočica od 2,5 ml) ili 10 doza (bočica od 5 ml) od 0,5 ml.
- Svaka doza od 0,5 ml izvlači se u sterilnu iglu i sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
  - Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
  - Nemojte skupljati preostali višak cjepiva iz više bočica.

#### *Čuvanje nakon prvog probijanja čepa iglom*

- Otvorenu bočicu čuvati na temperaturi između 2°C i 8°C do 12 sati ili na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) do 6 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

#### *Odlaganje*

- Bacite cjepivo ako se ne upotrijebi unutar 12 sati ako je čuvano na temperaturi između 2°C i 8°C ili unutar 6 sati ako je čuvano na sobnoj temperaturi nakon prvog probijanja čepa bočice, vidjeti dio 6.3.

#### *Zbrinjavanje*

- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Nuvaxovid XBB.1.5 disperzija za injekciju cjepivo protiv COVID-19 (rekombinantno, adjuvantirano)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Nuvaxovid XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Nuvaxovid XBB.1.5
3. Kako se daje Nuvaxovid XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nuvaxovid XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Nuvaxovid XBB.1.5 i za što se koristi**

Nuvaxovid XBB.1.5 je cjepivo koje se koristi za sprječavanje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2.

Nuvaxovid XBB.1.5 se primjenjuje u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodna obrana tijela) da proizvodi protutijela i specijalizirane bijele krvne stanice koje djeluju protiv virusa, kako bi pružilo zaštitu od virusa COVID-19. Nijedan sastojak ovog cjepiva ne može uzrokovati bolest COVID-19.

#### **2. Što morate znati prije nego primite Nuvaxovid XBB.1.5**

##### **Nuvaxovid XBB.1.5 se ne smije davati**

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 ako:

- ste ikada imali tešku ili po život opasnu alergijsku reakciju nakon primanja bilo koje druge injekcije cjepiva ili nakon što ste primili Nuvaxovid ili Nuvaxovid XBB.1.5 u prošlosti,
- ste se ikada onesvijestili nakon bilo koje injekcije iglom,
- imate visoku temperaturu (iznad 38°C) ili tešku infekciju. Međutim, možete primiti cjepivo ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih putova poput prehlade,
- ako imate problema s krvarenjem, lako dobivate modrice ili uzimate lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka,
- Vaš imunosni sustav ne djeluje na odgovarajući način (imunodeficijencija) ili uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav (kao što su visoke doze kortikosteroida, imunosupresivi ili lijekovi protiv raka).

Nakon cijepjenja cjepivom Nuvaxovid postoji povećan rizik od miokarditisa (upala srčanog mišića) i perikarditisa (upala ovojnice oko srca) (pogledajte dio 4).

Ta se stanja mogu razviti unutar nekoliko dana od cijepjenja, a većinom su se javljala unutar 14 dana. Nakon cijepjenja trebate pripaziti na pojavu znakova miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca (palpitacije) i bol u prsnoj koži, te u slučaju njihove pojave odmah potražiti liječničku pomoć.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5.

Kao i kod svakog cjepiva, cijepjenje jednom dozom cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 možda neće u potpunosti zaštititi sve one koji ga primaju i nije poznato koliko dugo ćete biti zaštićeni.

## **Djeca**

Nuvaxovid XBB.1.5 se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina. Trenutačno nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 u djece mlađe od 12 godina.

## **Drugi lijekovi i Nuvaxovid XBB.1.5**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjepiva.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primite ovo cjepivo.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neke od nuspojava cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 navedene u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (na primjer, osjećaj nesvjestice ili ošamućenosti ili veliki umor).

Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako se osjećate loše nakon cijepjenja. Pričekajte da se ti učinci cjepiva povuku prije nego počnete voziti ili raditi sa strojevima.

## **Nuvaxovid XBB.1.5 sadrži natrij i kalij**

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

## **3. Kako se daje Nuvaxovid XBB.1.5**

### *Osobe u dobi od 12 godina i starije*

Cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 primit ćete u obliku jedne injekcije od 0,5 ml.

Ako ste već cijepjeni cjepivom protiv bolesti COVID-19, cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 smije se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon zadnje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra ubrizgat će Vam cjepivo u mišić nadlaktice.

Tijekom i nakon svake injekcije cjepiva liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas oko 15 minuta radi praćenja znakova alergijske reakcije.

Prema procjeni liječnika, ovisno o Vašem zdravstvenom stanju te sukladno nacionalnim preporukama, mogu se primijeniti i dodatne doze (od 0,5 ml) cjeviva Nuvaxovid XBB.1.5.

#### *Imunokompromitirane osobe*

Ako Vam je oslabljen rad imunosnog sustava, mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim preporukama.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava nestaje unutar nekoliko dana od pojave. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kao i s drugim cjepivima, možete osjetiti bol ili nelagodu na mjestu uboda injekcije ili možete primijetiti crvenilo i otekline na tom mjestu. Te reakcije, međutim, obično nestanu unutar nekoliko dana.

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako dobijete bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- nesvjestica ili ošamućenost
- promjene u otkucajima srca
- nedostatak zraka
- piskanje
- oticanje usnica, lica ili grla
- koprivnjača ili osip
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu

Ako dobijete druge nuspojave, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To može uključivati:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- mučnina ili povraćanje
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- osjetljivost ili bol na mjestu primjene injekcije
- izrazit umor
- opće loše osjećanje

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- oticanje na mjestu primjene injekcije
- vrućica (>38°C)
- bol ili neugoda u ruci, šaci, nozi i/ili stopalu (bol u ekstremitetu)

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povećani limfni čvorovi
- visok krvni tlak
- koža koja svrbi, osip ili koprivnjača
- crvenilo kože
- koža koja svrbi na mjestu primjene injekcije
- zimica

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- toplina na mjestu primjene injekcije

**Nepoznato** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- teška alergijska reakcija
- neobičan osjećaj na koži, poput osjećaja trnaca ili mravinjanja (parestezija)
- smanjen osjećaj ili osjetljivost, posebno na koži (hipoestezija)
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice oko srca (perikarditis) koja može dovesti do nedostatka zraka, osjećaja lupanja srca ili bolova u prsnoj koži

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi o lijeku. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot, ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

## **5. Kako čuvati Nuvaxovid XBB.1.5**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog cjepiva i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog cjepiva.

Informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti te uporabi i rukovanju opisane su u dijelu namijenjenom zdravstvenim radnicima na kraju ove upute o lijeku.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Nuvaxovid XBB.1.5 sadrži**

- Jedna doza (0,5 ml) cjepiva Nuvaxovid XBB.1.5 sadrži 5 mikrograma proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (omikron XBB.1.5)\* i adjuvans Matrix-M.

\*proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA primjenom bakulovirusnog ekspresijskog sustava u staničnoj liniji koja potječe iz Sf9 stanica insekta vrste *Spodoptera frugiperda*

- Matrix-M uključen je u ovo cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi su tvari uključene u određena cjepiva kako bi se ubrzali, poboljšali i/ili produžili zaštitni učinci cjepiva. Adjuvans Matrix-M sadrži po dozi od 0,5 ml Frakciju-A (42,5 mikrograma) i Frakciju-C (7,5 mikrograma) ekstrakta *Quillaja saponaria* Molina.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) sadržani u cjepivu Nuvaxovid XBB.1.5 su:
  - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
  - natrijev dihidrogenfosfat hidrat
  - natrijev hidrogenfosfat dihidrat
  - natrijev klorid
  - polisorbat 80
  - kolesterol
  - fosfatidilkolin (uključujući sav-*rac*  $\alpha$ -tokoferol)
  - kalijev dihidrogenfosfat
  - kalijev klorid
  - natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
  - kloridna kiselina (za podešavanje pH)
  - voda za injekcije



## Kako Nuvaxovid XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja

- Disperzija je bezbojna do blago žuta, bistra do blago opalescentna (pH 7,2).

### Bočica s 5 doza

- 2,5 ml disperzije za injekciju u bočici s gumenim čepom i plavim plastičnim *flip-off* zatvaračem.
- Veličina pakiranja: 2 višedozne bočice ili 10 višedoznih bočica. Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

## Proizvođač

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

## Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Skenirajte kod mobilnim uređajem kako biste dobili uputu o lijeku na različitim jezicima.



Ili posjetite URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

## Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

---

## Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 primijenite intramuskularno, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice, u jednoj dozi.

Osobama koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19, cjepivo Nuvaxovid XBB.1.5 smije se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon zadnje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim preporukama (vidjeti dio 4.4).

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Upute za rukovanje i primjenu

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

S ovim cjepivom treba rukovati zdravstveni radnik uz primjenu aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

#### *Priprema za primjenu*

- Cjepivo se isporučuje spremno za primjenu.
- Neotvoreno cjepivo mora se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) i čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Neposredno prije primjene izvadite bočicu cjepiva iz kutije u hladnjaku.
- Na naljepnicu bočice zabilježite datum i vrijeme kada je bočicu potrebno baciti (novi rok valjanosti nakon vađenja iz hladnjaka). Upotrijebiti unutar 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C ili unutar 6 sati na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) nakon prvog probijanja čepa.

#### *Pregledajte bočicu*

- Lagano vrtite višedoznu bočicu prije i između uzimanja svake doze. Ne tresti.
- Svaka višedozna bočica sadrži bezbojnu do blago žutu, bistru do blago opalescentnu disperziju.
- Prije primjene vizualno provjerite sadržaj bočice kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i/ili promjene boje. Nemojte primijeniti cjepivo ako je bilo što od toga prisutno.

#### *Primijenite cjepivo*

- Bočica sadrži suvišak disperzije kako bi se osiguralo izvlačenje najviše 5 doza (bočica od 2,5 ml) od 0,5 ml.
- Svaka doza od 0,5 ml izvlači se u sterilnu iglu i sterilnu štrcaljku kako bi se primijenila intramuskularnom injekcijom, preporučljivo u deltoidni mišić nadlaktice.
  - Ne miješajte cjepivo u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.
  - Nemojte skupljati preostali višak cjepiva iz više bočica.

#### *Čuvanje nakon prvog probijanja čepa iglom*

- Otvorenu bočicu čuvati na temperaturi između 2°C i 8°C do 12 sati ili na sobnoj temperaturi (na maksimalno 25°C) do 6 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

#### *Odlaganje*

- Bacite cjepivo ako se ne upotrijebi unutar 12 sati ako je čuvano na temperaturi između 2°C i 8°C ili unutar 6 sati ako je čuvano na sobnoj temperaturi nakon prvog probijanja čepa bočice, vidjeti dio 6.3.

#### *Zbrinjavanje*

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.