

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 Mikrogramm / 50 Mikrogramm)/ml
Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabelle 1. Qualitative und quantitative Zusammensetzung nach Stärke und Art des Behälters

Behälter	Dosis(en)	Zusammensetzung pro Dosis
Mehrdosen-Durchstechflasche 2,5 ml (blaue Flip-Off-Kunststoffkappe)	5 Dosen zu je 0,5 ml	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 Mikrogramm Elasomeran und 25 Mikrogramm Imelasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).
Mehrdosen-Durchstechflasche 5 ml (blaue Flip-Off-Kunststoffkappe)	10 Dosen zu je 0,5 ml	

Elasomeran ist eine einzelsträngige Boten-RNA (messenger RNA, mRNA) mit 5'-Cap-Struktur, die mit Hilfe einer zellfreien In-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und welche die Sequenz für das virale Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert.

Imelasomeran enthält mRNA mit 5'-Cap-Struktur, die für eine vollständige, Codon-optimierte, vor der Fusion stabilisierte Konformationsvariante (K983P und V984P) des SARS-CoV-2 Spike (S)-Glykoproteins (Omicron-Variante, B.1.1.529) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion
Weiße bis cremefarbene Dispersion (pH: 7,0 – 8,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ist indiziert für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung gegen COVID-19, verursacht durch SARS-CoV-2, bei Personen ab 12 Jahren, die zuvor mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 beträgt 0,5 ml und wird intramuskulär verabreicht.

Zwischen der Verabreichung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 und der letzten vorangegangenen Dosis eines COVID-19-Impfstoffs sollte ein Abstand von mindestens 3 Monaten liegen.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 ist nur für Personen angezeigt, die zuvor mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben.

Angaben zur Grundimmunisierung bei Personen ab 12 Jahren sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Spikevax 0,2 mg/ml Injektionsdispersion zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen

Bei älteren Personen im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte intramuskulär verabreicht werden. Die bevorzugte Stelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

Dieser Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Für Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zum Auftauen, zur Handhabung und zur Beseitigung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Bei Personen, die Spikevax (Original) erhalten hatten, wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs sollte eine angemessene medizinische Behandlung und Überwachung stets verfügbar sein.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung für mindestens 15 Minuten empfohlen. Die Folgedosen des Impfstoffs sollten Personen nicht verabreicht werden, die auf die erste Dosis Spikevax (Original) mit einer Anaphylaxie reagiert haben.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Spikevax (Original) besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis.

Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen auf. Sie wurden im Vergleich mit der ersten Dosis häufiger nach der zweiten Dosis und häufiger bei jüngeren Männern beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risikoprofil scheint bei der zweiten und dritten Dosis ähnlich zu sein.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf der Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung nicht von einer Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis oder Perikarditis achten. Die Geimpften sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sich bei ihnen Symptome zeigen, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie (akute und anhaltende) Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen nach der Impfung.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Leitlinien und/oder Spezialisten für die Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung konsultieren.

Angstbedingte Reaktionen

Im Zusammenhang mit der Impfung können angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als psychogene Reaktion auf den Nadelstich auftreten. Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, um Verletzungen infolge einer Ohnmacht zu vermeiden.

Begleiterkrankungen

Bei Personen, die an einer akuten schweren fieberhaften Erkrankung oder akuten Infektion leiden, sollte die Impfung verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers ist kein Grund für eine Verzögerung der Impfung.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte die Verabreichung des Impfstoffs bei Personen, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, oder Personen, die an einer Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung (wie beispielsweise Hämophilie) leiden, mit besonderer Vorsicht erfolgen, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung zu Blutungen oder Hämatomen kommen kann.

Kapillarlecksyndrom-Episoden

In den ersten Tagen nach der Impfung mit Spikevax (Original) wurden einige Fälle mit Episoden des Kapillarlecksyndroms (Capillary-Leak-Syndrome, CLS) berichtet. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten auf die Anzeichen und Symptome von CLS achten, um solche Episoden sofort zu erkennen und zu behandeln. Bei Personen mit CLS in der Anamnese sollte die Planung einer Impfung in Zusammenarbeit mit entsprechenden medizinischen Experten erfolgen.

Immungeschwächte Personen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wurden bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kann bei immungeschwächten Personen verringert sein.

Dauer des Schutzes

Die Dauer der Schutzwirkung des Impfstoffes ist nicht bekannt und wird derzeit in laufenden klinischen Studien ermittelt.

Einschränkungen der Impfstoffwirksamkeit

Bei den geimpften Personen besteht bis 14 Tage nach der zweiten Dosis unter Umständen kein vollständiger Schutz. Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 möglicherweise nicht alle Geimpfte.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), pro 0,5 ml-Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen noch keine Daten über die Verwendung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 während der Schwangerschaft vor.

Eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimesters mit Spikevax (Original) geimpft worden waren, zeigte jedoch keine Zunahme unerwünschter Schwangerschaftsausgänge. Die Daten zu Schwangerschaftsausgängen nach einer Impfung während des ersten Trimesters sind derzeit zwar begrenzt, doch wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten beobachtet. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Da sich die Unterschiede zwischen den Produkten auf die Spike-Protein-Sequenz beschränken und es keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Reaktogenität gibt, kann Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Es liegen noch keine Daten über die Verwendung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 während der Stillzeit vor.

Es wird jedoch angenommen, dass der Impfstoff keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber dem Impfstoff vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung mit Spikevax (Original) stillten, zeigten kein Risiko für unerwünschte Ereignisse bei gestillten Neugeborenen/Kindern. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Teilnehmer ab 18 Jahren

Die Sicherheit von Spikevax (Original) wurde in einer laufenden randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studie der Phase III in den Vereinigten Staaten bei 30.351 Teilnehmern ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis Spikevax (Original) (n = 15.185) oder Placebo (n = 15.166) erhielten, durchgeführt (NCT04470427). Zum Zeitpunkt der Impfung betrug das mittlere Alter der Population 52 Jahre (Bereich 18–95); 22.831 Teilnehmer (75,2 %) waren 18 bis 64 Jahre alt und 7.520 Teilnehmer (24,8 %) waren 65 Jahre alt oder älter.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (92 %), Müdigkeit (70 %), Kopfschmerzen (64,7 %), Myalgie (61,5 %), Arthralgie (46,4 %), Schüttelfrost (45,4 %), Übelkeit/Erbrechen (23 %), Schwellung/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (19,8 %), Fieber (15,5 %), Schwellung an der Injektionsstelle (14,7 %) und Rötung (10 %). Die Nebenwirkungen waren für gewöhnlich leicht oder mittelgradig ausgeprägt und bildeten sich innerhalb von wenigen Tagen nach der Impfung zurück. Bei älteren Probanden traten reaktogene Ereignisse etwas weniger häufig auf.

Insgesamt wiesen jüngere Altersgruppen eine höhere Inzidenz bei einigen Nebenwirkungen auf: Die Inzidenz von Schwellung/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Schüttelfrost, Übelkeit/Erbrechen und Fieber war bei Erwachsenen im Alter von 18 bis < 65 Jahren höher als bei Erwachsenen im Alter von > 65 Jahren. Lokale und systemische Nebenwirkungen wurden nach Dosis 2 häufiger berichtet als nach Dosis 1.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren

Sicherheitsdaten für Spikevax (Original) bei Jugendlichen wurden in einer laufenden randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studie der Phase II/III in den Vereinigten Staaten bei 3.726 Teilnehmern zwischen 12 und 17 Jahren, die mindestens eine Dosis Spikevax (Original) (n = 2.486) oder Placebo (n = 1.240) erhielten (NCT04649151), erhoben. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax (Original) erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (97 %), Kopfschmerzen (78 %), Müdigkeit (75 %), Myalgie (54 %), Schüttelfrost (49 %), Schwellung/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (35 %), Arthralgie (35 %), Übelkeit/Erbrechen (29 %), Schwellung an der Injektionsstelle (28 %), Erythem an der Injektionsstelle (26 %) und Fieber (14 %).

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren

Sicherheitsdaten für Spikevax (Original) bei Kindern wurden in einer laufenden zweiteiligen, randomisierten, beobachterverblindeten, in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführten

klinischen Studie der Phase II/III (NCT04796896) erhoben. Teil 1 ist eine unverblindete Phase der Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Dosisfindung und Beurteilung der Immunogenität, an der 380 Teilnehmer im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren teilnahmen, die mindestens 1 Dosis (0,25 ml) Spikevax (Original) erhielten. Teil 2 ist die placebokontrollierte Phase zur Beurteilung der Sicherheit, an der 4.016 Teilnehmer im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren teilnahmen, die mindestens eine Dosis (0,25 ml) Spikevax (Original) (n = 3.012) oder Placebo (n = 1.004) erhielten. Keiner der Teilnehmer aus Teil 1 nahm an Teil 2 teil. Die demografischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax (Original) erhielten, und derjenigen, die das Placebo erhielten, waren vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 6 bis 11 Jahren nach Verabreichung der Grundimmunisierung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (98,4 %), starke Müdigkeit (73,1 %), Kopfschmerzen (62,1 %), Myalgie (35,3 %), Schüttelfrost (34,6 %), Übelkeit/Erbrechen (29,3 %), Schwellung/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (27,0 %), Fieber (25,7 %), Erythem an der Injektionsstelle (24,0 %), Schwellung an der Injektionsstelle (22,3 %) und Arthralgie (21,3 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Kindern und Personen ab 6 Jahren

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 30.351 Erwachsenen im Alter von ≥ 18 Jahren, einer weiteren placebokontrollierten klinischen Studie mit 3.726 Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren, einer weiteren klinischen Studie mit 4.002 Kindern im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren und Erfahrungen nach der Zulassung.

Die berichteten Nebenwirkungen sind unter folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Spikevax (Original) aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Kindern und Personen ab 6 Jahren

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Lymphadenopathie*
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
	Selten	Akute periphere Fazialisparese** Hypoästhesie Parästhesie
Herzerkrankungen	Sehr selten	Myokarditis
		Perikarditis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit/Erbrechen

	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	Bauchschmerzen***
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Müdigkeit Schüttelfrost Fieber Schwellung an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle
	Häufig	Urtikaria an der Injektionsstelle Ausschlag an der Injektionsstelle Verzögerte Reaktion an der Injektionsstelle ****
	Gelegentlich	Juckreiz an der Injektionsstelle
	Selten	Gesichtsschwellung*****
	Unbekannt	Starke Schwellung der geimpften Gliedmaße

* Die Lymphadenopathie wurde als axilläre Lymphadenopathie auf der gleichen Seite wie die Injektionsstelle erfasst. In manchen Fällen waren andere Lymphknoten (z. B. zervikale, supraclaviculäre) betroffen.

** Während der bisherigen Sicherheits-Nachbeobachtung wurde von drei Teilnehmern in der Gruppe mit Spikevax (Original) und einem Teilnehmer in der Placebogruppe eine akute periphere Fazialisparese (Gesichtslähmung) berichtet. Dieses Symptom setzte in der Impfstoffgruppe nach 22 Tagen, 28 Tagen bzw. 32 Tagen nach Verabreichung der zweiten Dosis ein.

*** Bauchschmerzen wurden in der pädiatrischen Population (Alter 6 bis 11 Jahre) beobachtet: 0,2 % in der Spikevax (Original)-Gruppe und 0 % in der Placebo-Gruppe.

****Trat im Median 9 Tage nach der ersten Injektion und 11 Tage nach der zweiten Injektion auf. Die Dauer betrug im Median nach der ersten Injektion 4 Tage und nach der zweiten Injektion ebenfalls 4 Tage.

***** Es wurden zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form einer Gesichtsschwellung bei Impfstoffempfängern, denen anamnestisch dermatologische Füllsubstanz gespritzt worden waren, berichtet. Das Auftreten der Schwellung wurde den Angaben zufolge an Tag 1 bzw. Tag 3 nach der Impfung berichtet.

Die Reaktogenität und das Verträglichkeitsprofil waren bei 343 Teilnehmern, die Spikevax (Original) erhielten und bei Einschluss in die Studie seropositiv für SARS-CoV-2 waren, vergleichbar mit denen von Teilnehmern, die bei Baseline seronegativ für SARS-CoV-2 waren.

Teilnehmer ab 18 Jahren (Auffrischungsimpfung)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) werden in einer laufenden randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten Phase-II-Studie zur Dosisbestätigung mit Teilnehmern ab 18 Jahren (NCT04405076) beurteilt. In dieser Studie erhielten 198 Teilnehmer zwei Dosen Spikevax (Original) (0,5 ml, 100 Mikrogramm im Abstand von 1 Monat) im Rahmen der Grundimmunisierung. In einem unverblindeten Teil dieser Studie erhielten 167 dieser Teilnehmer eine einzige Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm) mindestens 6 Monate nach Erhalt der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung. Das Profil der gemeldeten, zu erwartenden Nebenwirkungen der Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm) war mit demjenigen nach der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung vergleichbar.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Auffrischungsimpfung)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wird in einer laufenden offenen Phase-II/III-Studie bei Teilnehmern ab 18 Jahren untersucht (mRNA-1273-P205). In dieser Studie erhielten 437 Teilnehmer die 50-Mikrogramm- Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, und 377 Teilnehmer erhielten die 50-Mikrogramm- Auffrischungsdosis von Spikevax (Original).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wies ein ähnliches Reaktogenitätsprofil auf wie die Spikevax (Original) Auffrischungsimpfung, die als zweite Auffrischungsdosis verabreicht wurde. Die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen nach der Immunisierung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 war ebenfalls ähnlich oder niedriger als bei einer ersten Auffrischungsdosis von Spikevax (Original) (50 Mikrogramm) und als bei der zweiten Dosis der Spikevax (Original) Grundimmunisierung (100 Mikrogramm). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myokarditis

Das erhöhte Risiko einer Myokarditis nach der Impfung mit Spikevax (Original) ist bei jüngeren Männern am höchsten (siehe Abschnitt 4.4).

In zwei großen europäischen pharmako-epidemiologischen Studien wurde das erhöhte Risiko bei jüngeren Männern nach der zweiten Dosis Spikevax (Original) abgeschätzt. Eine Studie zeigte, dass in einem Zeitraum von 7 Tagen nach der zweiten Dosis etwa 1,316 (95 %-KI: 1,299-1,333) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen auftraten. In einer anderen Studie wurden in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis 1,88 (95%-KI: 0,956-2,804) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen und gegebenenfalls die Chargenbezeichnung anzugeben.

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

Avenue Galilée - Galileelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou
--	--------------------------------------

Website: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet.

Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX03

Wirkmechanismus

Spikevax (Elasomeran) und Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Elasomeran/Immelasomeran) enthalten in Lipid-Nanopartikel eingebettete mRNA. Die mRNA enthält den Code für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 in seiner gesamten Länge, das zu seiner Stabilisierung in einer Präfusionskonformation mit zwei Prolinsubstitutionen innerhalb der Heptad-Repeat-1-Domäne (S-2P) modifiziert ist. Nach intramuskulärer Injektion nehmen Zellen an der Injektionsstelle und in den drainierenden Lymphknoten die Lipid-Nanopartikel auf, wodurch die mRNA-Sequenz effektiv in die Zellen eingebracht wird, wo die Translation in Virusprotein erfolgt. Die eingebrachte mRNA gelangt nicht in den Zellkern und interagiert nicht mit dem Genom, sie ist nicht-replizierend und wird vorübergehend exprimiert, hauptsächlich durch dendritische Zellen und subkapsuläre Sinusmakrophagen. Das exprimierte, membrangebundene Spike-Protein von SARS-CoV-2 wird dann von Immunzellen als fremdes Antigen erkannt. Dadurch werden sowohl T-Zell- als auch B-Zell-Antworten ausgelöst, um funktionale neutralisierende Antikörper zu bilden, die zum Schutz gegen COVID-19 beitragen können.

Klinische Wirksamkeit

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren - nach bivalenter Original/Omicron BA.1 Auffrischungsdosis (0,5 ml, 50 Mikrogramm) von Spikevax

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer bivalenten Original/Omicron BA.1-Auffrischungsdosis von Spikevax werden in einer laufenden offenen Phase-II/III-Studie bei Teilnehmern ab 18 Jahren untersucht (mRNA-1273-P205). In dieser Studie erhielten 437 Teilnehmer die bivalente Spikevax Original/Omicron BA.1 50 Mikrogramm Auffrischungsdosis und 377 Teilnehmer die Spikevax (Original) 50 Mikrogramm-Auffrischungsdosis.

Studie P205 Teil G untersuchte die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, wenn es als zweite Auffrischungsdosis an Erwachsene verabreicht wurde, die zuvor 2 Dosen Spikevax (Original) (100 Mikrogramm) als Grundimmunisierung und eine Auffrischungsdosis Spikevax Original (50 Mikrogramm) mindestens 3 Monate vor der Aufnahme in

die Studie erhalten hatten. In P205 Teil G erhielten die Studienteilnehmer Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 Mikrogramm) als zweite Auffrischungsdosis, und die Gruppe Teil F dient als studieninterne, nicht zeitgleiche Vergleichsgruppe zur Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-Gruppe.

In dieser Studie basierte die primäre Immunogenitätsanalyse auf der primären Immunogenitätsgruppe, die Teilnehmer ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion zu Studienbeginn (vor der Auffrischungsimpfung) umfasst. In der primären Analyse betrug der geschätzte geometrische mittlere Titer (GMT) neutralisierender SARS-CoV-2 Antikörper gegen den Ursprungsstamm und das entsprechende 95 %-KI 6422,3 (5990,1, 6885,7) bzw. 5286,6 (4887,1, 5718,9) 28 Tage nach der Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1- bzw. der (originalen) Spikevax-Booster-Dosis. Das geometrische mittlere Verhältnis (GMR) stellt das Verhältnis zwischen der Reaktion von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 und Spikevax (original) gegen das ursprüngliche SARS-COV-2 (D614G) dar. Das GMR (97,5 %-KI) betrug 1,22 (1,08, 1,37) und erfüllte damit das vorgegebene Kriterium der Nichtunterlegenheit (untere Grenze des 97,5 %-KI $\geq 0,67$).

Die geschätzten GMT-Werte der neutralisierenden Antikörper gegen Omicron, BA.1 am 29. Tag betragen 2479,9 (2264,5, 2715,8) und 1421,2 (1283,0, 1574,4) in der Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1-Gruppe bzw. der (originalen) Spikevax (Original)-Auffrischungsgruppe, und das GMR (97,5 %-KI) betrug 1,75 (1,49, 2,04), was dem vordefinierten Kriterium der Überlegenheit entsprach (untere Grenze des KI > 1).

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Studie bei Erwachsenen war eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Phase-III-Studie (NCT04470427), die Personen ausschloss, die immungeschwächt waren oder innerhalb von 6 Monaten Immunsuppressiva erhalten hatten, sowie Teilnehmerinnen, die schwanger waren, oder Probanden mit einer anamnestisch bekannten SARS-CoV-2-Infektion. Teilnehmer mit einer stabilen HIV-Erkrankung wurden nicht ausgeschlossen. Influenza-Impfstoffe konnten 14 Tage vor oder 14 Tage nach jeder Dosis Spikevax (Original) verabreicht werden. Die Teilnehmer mussten außerdem nach dem Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulinen einen zeitlichen Abstand von mindestens drei Monaten zu der Studie einhalten, um entweder Placebo oder Spikevax (Original) zu erhalten.

Insgesamt wurden 30.351 Probanden über einen Median von 92 Tagen (Spanne: 1–122) auf die Entwicklung von COVID-19 nachbeobachtet.

Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (bezeichnet als Per-Protocol-Set bzw. PPS) umfasste 28.207 Probanden, die entweder Spikevax (Original) (n = 14.134) oder Placebo (n = 14.073) erhielten und einen negativen SARS-CoV-2-Ausgangstatus aufwiesen. Die PPS-Studienpopulation umfasste 47,4 % Frauen und 52,6 % Männer; 79,5 % waren Weiße, 9,7 % Afroamerikaner, 4,6 % Asiaten und 6,2 % Sonstige. 19,7 % der Teilnehmer waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Das mediane Alter der Probanden betrug 53 Jahre (Spanne 18–94). Für den Einschluss in die PPS-Studienpopulation war ein Zeitfenster von -7 bis +14 Tagen für die Verabreichung der zweiten Dosis (für Tag 29 geplant) zulässig. 98 % der Impfstoffempfänger erhielten die zweite Dosis 25 Tage bis 35 Tage nach Dosis 1 (was -3 bis +7 Tage um das 28-tägige Intervall entspricht).

COVID-19-Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT PCR) und durch ein klinisches Entscheidungsgremium bestätigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs insgesamt und nach den wichtigsten Hauptaltersgruppen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Analyse der Impfstoffwirksamkeit: bestätigtes COVID-19[#] unabhängig vom Schweregrad ab 14 Tage nach der 2. Dosis – Per Protocol Set

Altersgruppe (Jahre)	Spikevax (Original)			Placebo			% Impfstoff-Wirksamkeit (95 %-KI)*
	Probanden N	COVID-19 Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1.000 Personenjahre	Probanden N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1.000 Personenjahre	
Insgesamt (≥ 18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)**
18 bis < 65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥ 65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
≥ 65 bis < 75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4 % (48,9, 93,9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41,968	100 % (NE, 100)

[#] COVID-19: Für ein symptomatisches COVID-19 müssen ein positives RT-PCR-Ergebnis und mindestens 2 systemische Symptome oder 1 respiratorisches Symptom vorliegen. Fälle, deren Beginn 14 Tage nach der 2. Dosis lag wurden einbezogen.

* Impfstoffwirksamkeit und 95 % Konfidenzintervall (KI) aus dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell

** KI nicht multiplizitätsbereinigt. Multiplizitätsbereinigte statistische Auswertungen erfolgten in einer auf weniger COVID-19-Fällen basierenden und hier nicht berichteten Zwischenanalyse.

Von allen im PPS enthaltenen Probanden wurde aus der Impfstoffgruppe kein Fall von schwerem COVID-19 berichtet im Vergleich zu 30 von 185 (16 %) berichteten Fällen aus der Placebogruppe. Von den 30 Teilnehmern mit einer schweren Erkrankung wurden neun stationär aufgenommen, zwei davon auf die Intensivstation. Der Großteil der verbleibenden schweren Fälle erfüllte nur das Sauerstoffsättigungs(SpO₂)-Kriterium für eine schwere Erkrankung (≤ 93 % bei Raumluft).

Die Wirksamkeit von Spikevax (Original) in Bezug auf die Vermeidung von COVID-19 betrug ungeachtet einer früheren SARS-CoV-2-Infektion (nachgewiesen mittels Baseline-Serologie und Untersuchung einer Nasopharyngealabstrich-Probe) ab 14 Tage nach Dosis 2 93,6 % (95 % Konfidenzintervall 88,6;96,5 %).

Außerdem zeigten Subgruppen-Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ähnliche Wirksamkeitspunktschätzer für verschiedene Geschlechter, ethnischer Zugehörigkeiten und Teilnehmern mit medizinischen Komorbiditäten, die im Zusammenhang mit einem hohen Risiko für schweres COVID-19 standen.

Klinische Wirksamkeit bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren

Die Studie bei Jugendlichen ist eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Studie der Phase II/III (NCT0469151) zur Beurteilung der Sicherheit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax (Original) bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren. Personen mit einer anamnestisch bekannten SARS-CoV-2-Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 3.732 Teilnehmer im Verhältnis 2:1 randomisiert, um im Abstand von 1 Monat entweder 2 Dosen Spikevax (Original) oder Kochsalzlösung (Placebo) zu erhalten.

Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde im Per-Protocol-Set mit 3.181 Teilnehmern durchgeführt, die entweder 2 Dosen Spikevax (Original) (n = 2.139) oder Placebo (n = 1.042) erhielten und einen

negativen SARS-CoV-2-Ausgangsimmunstatus aufwiesen. Es bestanden keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich Demographie oder Vorerkrankungen zwischen den Teilnehmern, die Spikevax (Original) erhielten, und denjenigen, die Placebo erhielten.

COVID-19 wurde definiert als symptomatisches COVID-19, das ein positives RT-PCR-Ergebnis und mindestens 2 systemische Symptome oder ein respiratorisches Symptom erforderte. Erfasst wurden Fälle, die ab Tag 14 nach der zweiten Dosis auftraten.

Es traten keine symptomatischen COVID-19-Fälle in der Spikevax (Original)-Gruppe und 4 symptomatische COVID-19-Fälle in der Placebogruppe auf.

Immunogenität bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren

Eine Nichtunterlegenheitsanalyse zur Beurteilung der 50%-Neutralisierungstiter und der serologischen Ansprechraten hinsichtlich SARS-CoV-2 28 Tage nach der zweiten Dosis wurde in einer Per-Protocol-Immunogenitäts-Untergruppe der Studie bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren (n = 340) und der Studie bei Erwachsenen bei Teilnehmern zwischen 18 und 25 Jahren (n = 296) durchgeführt. Bei den Probanden lag bei Baseline kein immunologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vor. Das geometrische Mittelwertverhältnis (GMR) der neutralisierenden Antikörpertiter bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren im Vergleich zu 18- bis 25-Jährigen betrug 1,08 (95 %-KI: -1,8; 2,4). Der Unterschied der serologischen Ansprechraten betrug 0,2 % (95% CI: -1.8, 2.4). Die Nichtunterlegenheitskriterien (untere Grenze des 95 %-KI des GMR > 0,67 und untere Grenze des 95 %-KI des Unterschieds der serologischen Ansprechrate > -10 %) wurden erfüllt.

Klinische Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren

Die pädiatrische Studie ist eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete, in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführte klinische Studie der Phase II/III zur Beurteilung der Sicherheit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax (Original) bei Kindern im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren (NCT04796896). Kinder mit einer anamnestisch bekannten SARS-CoV-2-Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 4.011 Teilnehmer im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten entweder 2 Dosen Spikevax (Original) oder Kochsalzlösung (Placebo) im Abstand von 1 Monat.

Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse zur Beurteilung bestätigter COVID-19-Fälle, die bis zum Stichtag am 10. November 2021 aufgetreten waren, wurde im Per-Protocol-Set mit 3.497 Teilnehmern durchgeführt, die zwei Dosen (0,25 ml in Monat 0 und 1) Spikevax (Original) (n = 2.644) oder Placebo (n = 853) erhielten und einen negativen SARS-CoV-2-Ausgangsimmunstatus aufwiesen. Hinsichtlich der demografischen Daten bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Teilnehmern, die Spikevax (Original) erhielten, und denjenigen, die Placebo erhielten.

COVID-19 wurde definiert als symptomatisches COVID-19, das ein positives RT-PCR-Ergebnis und mindestens 2 systemische Symptome oder ein respiratorisches Symptom erforderte. Erfasst wurden Fälle, die ab Tag 14 nach der zweiten Dosis auftraten.

Es traten drei COVID-19-Fälle (0,1 %) in der Spikevax (Original)-Gruppe und vier COVID-19-Fälle (0,5 %) in der Placebo-Gruppe auf.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren

In einer Subgruppe von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (n = 319) in der pädiatrischen Studie und von Teilnehmern zwischen 18 und 25 Jahren (n = 295) in der Studie mit Erwachsenen wurde eine Analyse zur Beurteilung der 50%-Neutralisierungstiter und der serologischen Ansprechraten hinsichtlich SARS-CoV-2 28 Tage nach der zweiten Dosis durchgeführt. Bei den Teilnehmern lag zu Beginn der Studie kein immunologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vor. Das geometrische Mittelwertverhältnis (GMR) der neutralisierenden Antikörpertiter bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren im Vergleich zu 18- bis 25-Jährigen betrug 1,239 (95 %-KI: 1,072; 1,432). Der Unterschied der serologischen Ansprechraten betrug 0,1 % (95 %-KI: -1,9; 2,1). Die Nichtunterlegenheitskriterien (untere Grenze des 95 %-KI des GMR > 0,67 und untere Grenze des 95 %-KI des Unterschieds der serologischen Ansprechraten > -10 %) wurden erfüllt.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach der Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) werden in einer laufenden randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten Phase-II-Studie zur Dosisbestätigung mit Teilnehmern ab 18 Jahren (NCT04405076) beurteilt. In dieser Studie erhielten 198 Teilnehmer zwei Dosen (0,5 ml, 100 Mikrogramm mit einem Abstand von 1 Monat) Spikevax (Original) im Rahmen der Grundimmunisierung. In einem offenen Abschnitt erhielten 149 dieser Teilnehmer (Per-Protocol-Set) eine einzige Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm) mindestens 6 Monate nach Erhalt der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung. Eine einzelne Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm) führte nachweislich zu einem Anstieg des Serokonversionsfaktors (geometric mean fold rise, GMFR) um 12,99 (95 %-KI: 11,04; 15,29) für die neutralisierenden Antikörper vor der Auffrischungsimpfung im Vergleich zu 28 Tagen nach der Auffrischungsimpfung. Der GMFR der neutralisierenden Antikörper lag im Vergleich des Werts 28 Tage nach der 2. Impfung (Grundimmunisierung) mit dem Wert 28 Tage nach der Auffrischungsimpfung bei 1,53 (95 %-KI: 1,32; 1,77).

Immunogenität einer Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Die Sicherheit und Immunogenität einer heterologen Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) wurden in einer von den Prüfärzten initiierten Studie mit 154 Teilnehmern untersucht. Der Mindestzeitabstand zwischen der Grundimmunisierung mit einem vektorbasierten oder RNA-basierten COVID-19-Impfstoff und der Booster-Impfung mit Spikevax (Original) betrug 12 Wochen (Spannbreite: 12 Wochen bis 20,9 Wochen). Für die Auffrischungsimpfung wurde in dieser Studie eine Dosis von 100 Mikrogramm verwendet. Die Titer neutralisierender Antikörper wurden an Tag 1 vor der Verabreichung und an Tag 15 und Tag 29 nach Verabreichung der Booster-Dosis anhand eines Pseudovirus-Neutralisationsassays bestimmt. Eine Booster-Antwort wurde unabhängig von der Primärimpfung nachgewiesen.

Es sind nur Kurzzeit-Daten zur Immunogenität verfügbar; zum Langzeitschutz und zum immunologischen Gedächtnis liegen derzeit keine Erkenntnisse vor.

Sicherheit und Immunogenität von sieben COVID-19-Impfstoffen als dritte Dosis (Booster) im Vereinigten Königreich (UK)

COV-BOOST ist eine multizentrische, randomisierte, von den Prüfärzten initiierte Studie der Phase II zur Auffrischungsimpfung (dritte Dosis) gegen COVID-19 mit einer Subgruppe zur eingehenden Untersuchung der Immunologie. Die Teilnehmer waren Erwachsene ab 30 Jahren in guter körperlicher Verfassung (leichte bis mittelschwere, gut kontrollierte Begleiterkrankungen waren zulässig), die zwei Dosen des Impfstoffes von Pfizer–BioNTech oder von Oxford–AstraZeneca erhalten hatten (erste Dosis im Dezember 2020, Januar 2021 oder Februar 2021) und deren zweite Dosis zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mindestens 84 Tage zurücklag. Spikevax (Original) verstärkte die Antikörper- und Neutralisationsreaktion unabhängig von der Primärimpfung und erwies sich als gut verträglich. Für die Auffrischungsimpfung wurde in dieser Studie eine Dosis von 100 Mikrogramm verwendet. Die Titer neutralisierender Antikörper wurden an Tag 28 nach Verabreichung der Booster-Dosis anhand eines Pseudovirus-Neutralisationsassays bestimmt.

Neutralisierende Antikörper gegen die Variante B.1.617.2 (Delta) bei Erwachsenen vor und nach der Auffrischungsimpfung

Die Ergebnisse des vor und an Tag 29 nach der Auffrischungsimpfung durchgeführten Pseudovirus-Neutralisationsassays (PsVNA) gegen die Variante B.1.617.2 (Delta) zeigten, dass die Verabreichung einer Booster-Dosis Spikevax (Original) (0,25 ml, 50 Mikrogramm) bei Erwachsenen einen 17-fachen Anstieg neutralisierender Antikörper gegen die Delta-Variante im Vergleich zu den Titern vor der Auffrischungsimpfung bewirkte (GMFR = 17,28; 95 %-KI: 14,38; 20,77; n = 295).

Neutralisierende Antikörper gegen die Variante B.1.617.2 (Delta) bei Kindern im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren

Zu Beginn der Studie (Baseline) und an Tag 57 gewonnene Serumproben der Per-Protocol-Immunogenitäts-Subgruppe (n = 134) der laufenden pädiatrischen Studie wurden in einem auf der Variante B.1.617.2 (Delta) basierenden PsVNA getestet.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren lag der GMFR von Studienbeginn (Baseline) bis T57 bei 81,77 (95%-KI: 70,38; 95,00) für die Delta-Variante (bestimmt mittels PsVNA). Darüber hinaus erfüllten 99,3 % der Kinder die Definition eines serologischen Ansprechens.

Ältere Personen

Spikevax (Original) wurde bei Personen ab 6 Jahren, darunter 3.768 Probanden im Alter ab 65 Jahren, untersucht. Die Wirksamkeit von Spikevax (Original) bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) war mit der Wirksamkeit bei jüngeren erwachsenen Probanden (18–64 Jahre) konsistent.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Spikevax (Original) eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Allgemeine Toxizität

Es wurden allgemeine Toxizitätsstudien an Ratten durchgeführt (intramuskulär verabreicht bis zu 4 Dosen, die beim Menschen angewandte Dosis übertreffend, einmal alle zwei Wochen). Es wurden vorübergehende und reversible Ödeme und Erytheme an der Injektionsstelle sowie vorübergehende und reversible Veränderungen bei den Labortests beobachtet (unter anderem ein Anstieg der

Eosinophilen, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und des Fibrinogens). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Toxizitätspotential für den Menschen gering ist.

Genotoxizität/Kanzerogenität

Es erfolgten *In-vitro* und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien mit den neuartigen SM-102-Lipidbestandteilen des Impfstoffs. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Genotoxizitätspotenzial für den Menschen sehr gering ist. Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität wurden weiblichen Ratten intramuskulär zu vier Zeitpunkten 0,2 ml einer Impfstoff-Formulierung verabreicht, die die gleiche Menge an mRNA (100 Mikrogramm) und anderen Bestandteilen enthielt, die in einer Einzeldosis Spikevax (Original) für den Menschen enthalten ist: 28 und 14 Tage vor der Paarung sowie an den Gestationstagen 1 und 13. Bei den Muttertieren traten in dem vor der Paarung beginnenden und bis zum Ende der Studie an Laktationstag 21 reichenden Zeitraum Antikörperreaktionen (SARS-CoV-2-Antikörper) auf; diese zeigten sich auch bei den Föten und den Nachkommen. Es traten keine impfstoffbedingten Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität der Weibchen, die Trächtigkeit, die embryonale oder fötale Entwicklung, die Entwicklung der Nachkommenschaft oder die postnatale Entwicklung auf. Zum Übergang des Spikevax (Original)-Impfstoffs in die Plazenta oder die Ausscheidung in die Muttermilch liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

SM-102 (Heptadecan-9-yl-8-((2-hydroxyethyl)-(6-oxo-6-(undecyloxy)-hexyl)-amino)-octanoat)
Cholesterin
1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin (DSPC)
1,2-Dimyristoyl-rac-Glycero-3-Methoxypolyethylenglykol-2000 (DMG-PEG2000)
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Essigsäure
Natriumacetat-Trihydrat
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Mehrdosen-Durchstechflasche

9 Monate bei -50 °C bis -15 °C.

Nach der Entnahme aus dem Gefrierschrank kann die ungeöffnete Impfstoff-Durchstechflasche im Kühlschranks vor Licht geschützt bei 2 °C bis 8 °C für maximal 30 Tage aufbewahrt werden. Innerhalb dieses Zeitraums können bis zu 12 Stunden für den Transport bei 2 °C bis 8 °C (siehe Abschnitt 6.4). genutzt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität ist auch belegt für ungeöffnete Impfstoff-Durchstechflaschen bei Aufbewahrung bei -50 °C bis -15 °C für 12 Monate, **sofern die ungeöffnete Durchstechflasche nach Auftauen und Einlagerung bei 2 °C bis 8 °C** und unter Lichtschutz

innerhalb von höchstens 14 Tagen (anstelle von 30 Tagen bei Aufbewahrung bei -50 °C bis -15 °C für 9 Monate) **aufgebraucht wird.**

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht wieder eingefroren werden.

Nach Entnahme aus der Kühlung kann der ungeöffnete Impfstoff bis zu 24 Stunden bei 8 °C bis 25 °C aufbewahrt werden.

Angebrochene Mehrdosen-Durchstechflaschen

Eine chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung ist nach dem erstmaligen Durchstechen des Stopfens über 19 Stunden bei 2 °C bis 25 °C belegt (innerhalb der erlaubten Verwendungsdauer von 30 Tagen / 14 Tagen bei 2 °C bis 8 °C und einschließlich 24 Stunden bei 8 °C bis 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls der Impfstoff nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiträume und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Produkt tiefgefroren lagern (-50 °C bis -15 °C).

Mehrdosen-Durchstechflasche im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und erstmaligem Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

Transport der aufgetauten Mehrdosen-Durchstechflaschen im flüssigen Zustand bei 2 °C bis 8 °C

Wenn der Transport bei -50 °C bis -15 °C nicht machbar ist, unterstützen die verfügbaren Daten einen bis zu 12-stündigen Transport von einer oder mehreren aufgetauten Durchstechflaschen im flüssigen Zustand bei 2 °C bis 8 °C (innerhalb der 30-tägigen / 14-tägigen Haltbarkeit bei 2 °C bis 8 °C). Nach dem Auftauen und Transport im flüssigen Zustand bei 2 °C bis 8 °C sollten die Durchstechflaschen nicht wieder eingefroren und bis zur Verwendung bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,5 ml oder 5 ml Dispersion in einer Mehrdosen-Durchstechflasche (Typ-1-Glas oder Typ-1-äquivalentes Glas oder zyklisches Olefinpolymer mit innerer Barrierebeschichtung) mit einem Stopfen (Chlorbutylkautschuk) und einer blauen Flip-off-Kunststoffkappe mit Dichtung (Aluminiumdichtung).

Jede Durchstechflasche enthält 2,5 ml oder 5 ml.

Packungsgröße: 10 Mehrdosen-Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte von geschultem medizinischem Fachpersonal vorbereitet und verabreicht werden. Dabei sollte aseptisch gearbeitet werden, um zu gewährleisten, dass die Dispersion steril ist.

Mehrdosen-Durchstechflaschen werden bei -50°C bis -15°C gelagert.

Der Impfstoff ist nach dem Auftauen gebrauchsfertig.

Nicht schütteln oder verdünnen. Die Durchstechflasche nach dem Auftauen und zwischen jeder Entnahme vorsichtig schwenken.

Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kappe hat und der Produktname Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lautet. Wenn die Durchstechflasche einen blauen Flip-off-

Verschluss hat und die Produktbezeichnung Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion lautet, nehmen Sie bitte Bezug auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diese Formulierung.

Der Stopfen sollte bei jedem Aufziehen möglichst an einer anderen Stelle durchstochen werden.

Jede Durchstechflasche enthält mehr Impfstoff, um sicherzustellen, dass abhängig von der Größe der Mehrdosen-Durchstechflasche 5 oder 10 Dosen zu je 0,5 ml entnommen werden können.

Jede Durchstechflasche vor Gebrauch auftauen

Abbildungen der Durchstechflaschen nur zu illustrativen Zwecken

2 Stunden und 30 Minuten im Kühlschrank

2 °C bis 8 °C

((innerhalb der 30-tägigen Haltbarkeit bei 2 °C bis 8 °C))



Durchstechflasche vor der Verabreichung 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen

ODER

1 Stunde bei Raumtemperatur

15 °C bis 25 °C



Anleitung nach dem Auftauen

Undurchstochene Durchstechflasche

Maximale Zeiten

30*
Tage

Kühlschrank

2 °C bis 8 °C

24
Stunden

Kühle Lagerung bis zu Raumtemperatur

8 °C bis 25 °C



Nach Aufziehen der ersten Dosis

Maximale Zeiten

19
Stunden

Kühlschrank oder Raumtemperatur

Durchstechflasche bei 2 °C bis 25 °C halten. Notieren sie das Datum und die Uhrzeit des Verwerfens auf dem Etikett der Durchstechflasche.

Angebrochene Durchstechflasche nach 19 Stunden entsorgen.



*Bei einer Lagerung von 12 Monaten bei -50°C bis -15°C, unter der Voraussetzung, dass das Fläschchen oder die vorgefüllte Spritze nach dem Auftauen und der lichtgeschützten Lagerung bei 2°C bis 8°C innerhalb von maximal 14 Tagen aufgebraucht werden sollte (statt 30 Tagen bei einer Lagerung von 9 Monaten bei -50°C bis -15°C).

Ziehen Sie jede Impfstoffdosis aus der Durchstechflasche für jede Injektion mittels einer neuen sterilen Nadel und Spritze auf, um die Übertragung von Krankheitserregern von Person zu Person zu vermeiden.
Die Dosis in der Spritze muss sofort verwendet werden.

Nachdem die Durchstechflasche angebrochen wurde (mit Nadel durchstochen), um die erste Dosis aufzuziehen, muss der Impfstoff sofort verwendet und nach 19 Stunden entsorgt/verworfen werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfalmaterial ist/sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Impfstoff nach dem Auftauen *NICHT* wieder einfrieren

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml Injektionsdispersion

Verabreichung

Nach dem Auftauen und zwischen jeder Entnahme vorsichtig schwenken.
Der Impfstoff ist nach dem Auftauen gebrauchsfertig. **Nicht schütteln oder verdünnen.**

Jede Dosis vor der Injektion visuell prüfen:

Kontrollieren, ob die Flüssigkeit sowohl in der Durchstechflasche als auch in der Spritze **weiß bis cremefarben** ist

Volumen der Spritze kontrollieren

Der Impfstoff kann weiße oder durchscheinende produktbezogene Partikel enthalten.

Wenn die Dosierung nicht korrekt ist oder Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorliegen, den Impfstoff nicht verabreichen.



7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1507/004
EU/1/20/1507/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. Januar 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. Oktober 2021

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.