

▼ 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 0,2 mg/ml Injektionsdispersion
 Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion
 Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze
 COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Stärke	Behälter	Dosis(en)	Zusammensetzung
Spikevax 0,2 mg/ml Injektions- dispersion	Mehr Dosen- Durchstechflasche (rote Flip-off-Kunststoff- kappe)	Maximum 10 Dosen zu je 0,5 ml	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 100 Mikrogramm Elasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).
		Maximum 20 Dosen zu je 0,25 ml	Eine Dosis (0,25 ml) enthält 50 Mikrogramm Elasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).
Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdis- persion	Mehr Dosen- Durchstechflasche (blaue Flip-off-Kunststoff- kappe)	5 Dosen zu je 0,5 ml	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 50 Mikrogramm Elasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).
	Mehr Dosen- Durchstechflasche (blaue Flip-off-Kunststoff- kappe)	Maximum 10 Dosen zu je 0,25 ml	Eine Dosis (0,25 ml) enthält 25 Mikrogramm Elasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).
Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdis- persion in einer Fertigspritze	Fertigspritze	1 Dosis mit 0,5 ml Nur für den Einmalgebrauch. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht zur Abgabe eines Teilvolumens von 0,25 ml.	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 50 Mikrogramm Elasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).

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 (Original) kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spikevax wird bei Personen ab 6 Monaten zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19, verursacht durch SARS-CoV-2, angewendet.

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Siehe Tabelle 2 für die Dosierung der verschiedenen Spikevax-Konzentrationen und Impftypen.

Tabelle 2: Spikevax-Dosierung für Grundimmunisierung, eine dritte Dosis bei schwer immungeschwächten Personen und Auffrischungsdosen (Boosterdosen)

Konzentration	Art der Impfung	Alter	Dosis	Empfehlungen
Spikevax 0,2 mg/ml Injektions- dispersion	Grundimmunisierung	Personen ab 12 Jahren	2 (zwei) Dosen (zu je 0,5 ml mit 100 Mikrogramm mRNA)	Es wird empfohlen, die zweite Dosis 28 Tage nach der ersten Dosis zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
		Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren	2 (zwei) Dosen (zu je 0,25 ml mit 50 Mikrogramm mRNA, was der Hälfte der Dosis der Grundimmunisierung für Personen ab 12 Jahren entspricht)	
	Dritte Dosis bei schwer immungeschwächten Personen	Personen ab 12 Jahren	1 (eine) Dosis von 0,5 ml, mit 100 Mikrogramm mRNA	Eine dritte Dosis kann frühestens 28 Tage nach der zweiten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).
		Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren	1 (eine) Dosis von 0,25 ml, mit 50 Mikrogramm mRNA	

Konzentration	Art der Impfung	Alter	Dosis	Empfehlungen
	Auffrischungsdosis (Booster)	Personen ab 12 Jahren	1 (eine) Dosis von 0,25 ml, mit 50 Mikrogramm mRNA	Spikevax kann zur Auffrischung von Personen ab 12 Jahren verwendet werden, die eine Grundimmunisierung mit Spikevax oder eine Grundimmunisierung mit einem anderen mRNA-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektorimpfstoff erhalten haben, und zwar mindestens 3 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung (siehe Abschnitt 5.1).
Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion und Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze	Grundimmunisierung [†]	Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren	2 (zwei) Dosen (zu je 0,5 ml mit jeweils 50 Mikrogramm mRNA)	Es wird empfohlen, die zweite Dosis 28 Tage nach der ersten Dosis zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
		Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren	2 (zwei) Dosen (je 0,25 ml, die jeweils 25 Mikrogramm mRNA enthalten, was der Hälfte der Grundimmunisierungsdosis für Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren entspricht)*	
	Dritte Dosis bei schwer immungeschwächten Personen [‡]	Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren	1 (eine) Dosis zu 0,5 ml mit 50 Mikrogramm mRNA	Eine dritte Dosis kann frühestens 28 Tage nach der zweiten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
		Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren	1 (eine) Dosis zu 0,25 ml mit 25 Mikrogramm mRNA*	
	Auffrischungsdosis (Booster)	Personen ab 12 Jahren	1 (eine) Dosis zu 0,5 ml mit 50 Mikrogramm mRNA	Spikevax kann zur Auffrischung (boostern) von Personen ab

Konzentration	Art der Impfung	Alter	Dosis	Empfehlungen
		Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren	1 (eine) Dosis (zu je 0,25 ml mit 25 Mikrogramm mRNA)*	12 Jahren verwendet werden, die eine Grundimmunisierung mit Spikevax oder eine Grundimmunisierung mit einem anderen mRNA-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektorimpfstoff mindestens 3 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

*Verwenden Sie die Fertigspritze nicht zur Abgabe eines Teilvolumens von 0,25 ml.

†Für die Grundimmunisierung bei Personen ab 12 Jahren sollte die Mehrdosen-Durchstechflasche mit einer Konzentration von 0,2 mg/ml verwendet werden.

‡Für die dritte Dosis bei schwer immungeschwächten Patienten ab 12 Jahren sollte die Mehrdosen-Durchstechflasche mit einer Konzentration von 0,2 mg/ml verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spikevax bei Kindern unter 6 Monaten 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 oder bei Säuglingen und Kleinkindern an der anterolateralen Seite des Oberschenkels.

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 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 mit einer Anaphylaxie reagiert haben.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Spikevax 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 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 des Impfstoffs wurden bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Spikevax kann bei immungeschwächten Personen verringert sein.

Die Empfehlung, bei stark immungeschwächten Personen eine dritte Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2), basiert auf begrenzten serologischen Nachweisen von Patienten, die nach einer Einzelorgan-Transplantation immungeschwächt sind.

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 möglicherweise nicht alle Geimpfte.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein hochdosierter Vierfach-Impfstoff gegen Grippe kann gleichzeitig mit Spikevax verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimesters mit Spikevax geimpft worden waren, zeigte 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). Spikevax kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Spikevax keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Spikevax vernachlässigbar ist.

Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung stillten, zeigten kein Risiko für unerwünschte Ereignisse bei gestillten Neugeborenen/Kindern. Spikevax 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 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

Erwachsene

Die Sicherheit von Spikevax wurde in einer laufenden randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studie der Phase 3 in den Vereinigten Staaten bei 30 351 Teilnehmern ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis Spikevax (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 Jahren und 17 Jahren

Sicherheitsdaten für Spikevax bei Jugendlichen wurden in einer laufenden randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten, in den Vereinigten Staaten durchgeführten klinischen Studie der Phase 2/3 mit mehreren Teilen (NCT04796896) erhoben. Am ersten Teil dieser Studie nahmen 3 726 Teilnehmer im Alter von 12 Jahren bis 17 Jahren teil, die mindestens eine Dosis Spikevax (n = 2 486) oder Placebo (n = 1 240) (NCT04649151) erhielten. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Jugendlichen zwischen 12 Jahren 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 %).

Die Studie ging über in eine unverblindete Phase-2/3-Studie in der 1 346 Teilnehmer im Alter von 12 Jahren bis 17 Jahren eine Auffrischungsimpfung mit Spikevax mindestens 5 Monate nach Erhalt der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung erhielten. Im unverblindeten Teil der Studie wurden keine weiteren unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren

Sicherheitsdaten für Spikevax bei Kindern wurden in einer laufenden zweiteiligen, randomisierten, beobachterverblindeten, in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführten klinischen Studie der Phase 2/3 (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 Jahren bis einschließlich 11 Jahren teilnahmen, die mindestens 1 Dosis (0,25 ml) Spikevax erhielten. Teil 2 ist die placebokontrollierte Phase zur Beurteilung der Sicherheit, an der 4 016 Teilnehmer im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren teilnahmen, die mindestens eine Dosis (0,25 ml) Spikevax (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 erhielten, und derjenigen, die das Placebo erhielten, waren vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren nach Verabreichung der Grundimmunisierung (in Teil 2) 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 %).

Das Studienprotokoll wurde dahingehend geändert, dass es eine unverblindete Auffrischungsdosis-Phase umfasste, an der 1 294 Teilnehmer im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren teilnahmen, die mindestens sechs Monate nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung eine Auffrischungsdosis Spikevax erhielten. Im unverblindeten Teil der Studie wurden keine weiteren unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren

Eine laufende randomisierte, placebokontrollierte beobachterverblindete klinische Phase-2/3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax wurde in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt. Diese Studie umfasste 10 390 Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren, die mindestens eine Dosis Spikevax (n = 7 798) oder Placebo (n = 2 592) erhielten.

An der Studie nahmen Kinder in drei Altersgruppen teil: 6 Jahre bis 11 Jahre, 2 Jahre bis 5 Jahre und 6 Monate bis 23 Monate. Diese pädiatrische Studie umfasste 6 388 Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, die mindestens eine Dosis Spikevax (n = 4 791) oder Placebo (n = 1 597) erhielten. Die demografischen Merkmale waren bei den Teilnehmern, die Spikevax erhielten, und denen, die Placebo bekamen, ähnlich.

In dieser klinischen Studie traten bei den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten nach Verabreichung der Grundimmunisierung folgende unerwünschte Reaktionen auf: Reizbarkeit/Weinen (81,5 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (56,2 %), Schläfrigkeit (51,1 %), Appetit vermindert (45,7 %), Fieber (21,8 %), Schwellung an der Injektionsstelle (18,4 %), Erythem an der Injektionsstelle (17,9 %) und Schwellung/Empfindlichkeit der Achselhöhlen (12,2 %).

Die Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 24 Monaten bis 36 Monaten nach Verabreichung der Grundimmunisierung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (76,8 %), Reizbarkeit/Weinen (71,0 %), Schläfrigkeit (49,7 %), Appetit vermindert (42,4 %), Fieber (26,1 %), Erythem an der Injektionsstelle (17,9 %), Schwellung an der Injektionsstelle (15,7 %) und Schwellung/Empfindlichkeit der Achselhöhlen (11,5 %).

Die Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 37 Monaten bis 5 Jahren nach Verabreichung der Grundimmunisierung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (83,8 %), Müdigkeit (61,9 %),

Kopfschmerzen (22,9 %), Myalgie (22,1 %), Fieber (20,9 %), Schüttelfrost (16,8 %), Übelkeit/Erbrechen (15,2 %), Schwellung/Empfindlichkeit der Achselhöhlen (14,3 %), Arthralgie (12,8 %), Erythem an der Injektionsstelle (9,5 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (8,2 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten mehrerer placebokontrollierter klinischer Studien mit:

- 30 351 Erwachsenen im Alter von ≥ 18 Jahren
- 3 726 Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren
- 4 002 Kindern im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren
- 6 388 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 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 3).

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Spikevax aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Kindern und Personen ab 6 Monaten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Lymphadenopathie*
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert†
Psychiatrische Störungen	Sehr häufig	Reizbarkeit/Weinen†
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen Schläfrigkeit†
	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
	Gelegentlich	Urtikaria¶
	Nicht bekannt	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Starke Menstruationsblutungen#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Müdigkeit Schüttelfrost Fieber Schwellung an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle
		Häufig
	Gelegentlich	Juckreiz an der Injektionsstelle
	Selten	Gesichtsschwellung♥
	Nicht bekannt	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.

† Beobachtet in der pädiatrischen Population (im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren).

‡ Während der bisherigen Sicherheits-Nachbeobachtung wurde von drei Teilnehmern in der Gruppe mit Spikevax 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-Gruppe und 0 % in der Placebo-Gruppe.

¶ Urtikaria wurde entweder mit akutem Ausbruch (innerhalb weniger Tage nach der Impfung) oder mit verzögertem Ausbruch (bis zu etwa zwei Wochen nach der Impfung) beobachtet.

#Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

♣ 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 erhielten und bei Einschluss in Studie seropositiv für SARS-CoV-2 waren, vergleichbar mit denen von Teilnehmern, die bei Baseline seronegativ für SARS-CoV-2 waren.

Erwachsene (Auffrischungsimpfung)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax werden in einer laufenden randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten Phase-2-Studie zur Dosisbestätigung mit Teilnehmern ab 18 Jahren (NCT04405076) beurteilt. In dieser Studie erhielten 198 Teilnehmer zwei Dosen Spikevax (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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myokarditis

Das erhöhte Risiko einer Myokarditis nach der Impfung mit Spikevax 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 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 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

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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

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: J07BN01

Wirkmechanismus

Spikevax (Elasomeran) enthält 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

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Studie bei Erwachsenen war eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Phase-3-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 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 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-Protokoll-Set bzw. PPS) umfasste 28 207 Probanden, die entweder Spikevax (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 4 dargestellt.

Tabelle 4: Analyse der Impfstoffwirksamkeit: bestätigtes COVID-19[#] unabhängig vom Schweregrad ab 14 Tage nach der 2. Dosis – Per-Protokoll-Set

Altersgruppe (Jahre)	Spikevax			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	
Ins-gesamt (≥ 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 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 Untergruppen-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.

Immunogenität bei Erwachsenen – nach der Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax werden in einer laufenden randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten Phase-2-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 im Rahmen der Grundimmunisierung. In einem unverblindeten Teil erhielten 149 dieser Teilnehmer (Per-Protokoll-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 geometrischen Mittelwerts der Titer (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

Die Sicherheit und Immunogenität einer heterologen Auffrischungsimpfung mit Spikevax wurden in einer von den Prüfern 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 betrug 12 Wochen (Spannbreite: 12 Wochen bis zu 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 Prüfern initiierte Studie der Phase 2 zur Auffrischungsimpfung (dritte Dosis) gegen COVID-19 mit einer Untergruppe 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 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 (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).

Klinische Wirksamkeit bei Jugendlichen zwischen 12 Jahren und 17 Jahren

Die Studie bei Jugendlichen ist eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Studie der Phase 2/3 (NCT0469151) zur Beurteilung der Sicherheit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax bei Jugendlichen zwischen 12 Jahren 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 oder Kochsalzlösung (Placebo) zu erhalten.

Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde im Per-Protokoll-Set mit 3 181 Teilnehmern durchgeführt, die entweder 2 Dosen Spikevax (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 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-Gruppe und 4 symptomatische COVID-19-Fälle in der Placebogruppe auf.

Immunogenität bei Jugendlichen zwischen 12 Jahren und 17 Jahren – nach Grundimmunisierung mit Spikevax

Eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse zur Beurteilung der 50%-Neutralisierungstiter und der serologischen Ansprechraten hinsichtlich SARS-CoV-2 28 Tage nach der zweiten Dosis wurde in einer Per-Protokoll-Immunogenitäts-Untergruppe der Studie bei Jugendlichen zwischen 12 Jahren und 17 Jahren (n = 340) und der Studie bei Erwachsenen bei Teilnehmern zwischen 18 Jahren und 25 Jahren (n = 296) durchgeführt. Bei den Probanden lag zu Studienbeginn kein immunologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vor. Das geometrische Mittelwertverhältnis (GMR) der neutralisierenden Antikörpertiter bei Jugendlichen zwischen 12 Jahren 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%-KI: -1,8; 2,4). Die Nicht-Unterlegenheitskriterien (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 im Alter von 12 Jahren bis einschließlich 17 Jahren – nach Auffrischungsimpfung (Booster) mit Spikevax (Original)

Das primäre Immunogenitätsziel der Booster-Phase dieser Studie bestand darin, bei Teilnehmern im Alter von 12 Jahren bis einschließlich 17 Jahren Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Auffrischungsdosis zu ziehen, indem die Immunreaktion nach der Auffrischungsdosis (Tag 29) mit der Immunreaktion verglichen wurde, die bei jungen Erwachsenen (18 Jahre bis 25 Jahre) nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung (Tag 57) in der Erwachsenenstudie erzielt wurde. Die Wirksamkeit der 50-Mikrogramm-Spikevax-Auffrischungsdosis wird abgeleitet, wenn die Immunreaktionen nach der Auffrischungsdosis (geometrische mittlere nAb-Konzentration [GMC] und Seroresponse-Rate [SRR]) die vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitskriterien (sowohl für GMC als auch für SRR) im Vergleich zu den nach Abschluss der 100-Mikrogramm-Spikevax-Grundimmunisierung gemessenen Werten bei einer Untergruppe junger Erwachsener (18 Jahre bis 25 Jahre) in der zulassungsrelevanten Wirksamkeitsstudie für Erwachsene erfüllen.

In einer unverblindeten Phase dieser Studie erhielten Teilnehmer im Alter von 12 Jahren bis 17 Jahren eine einzige Auffrischungsimpfung mit Spikevax mindestens 5 Monate nach Erhalt der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung (zwei Dosen im Abstand von einem Monat). Die Population der primären Immunogenitätsanalyse schloss 257 Teilnehmer an dieser Studie, die eine Auffrischungsdosis erhielten, und eine zufällige Untergruppe von 295 Teilnehmern der Studie für junge Erwachsene (im Alter von ≥ 18 bis ≤ 25 Jahren) ein, die zuvor eine Grundimmunisierungsserie mit 2 Dosen Spikevax im Abstand von einem Monat erhielten. Beide Gruppen der Teilnehmer, die in die Analysepopulation aufgenommen wurden, hatten vor der ersten Dosis der Grundimmunisierung

bzw. vor der Auffrischungsdosis keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion.

Das GMR der Auffrischungsdosis für Jugendliche an Tag 29 GMC im Vergleich zu jungen Erwachsenen: Das GMR war 5,1 (95%-KI: 4,5; 5,8) und erfüllte damit die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit (d. h. untere Grenze des 95%-KI $> 0,667$ ($1/1,5$); Punktschätzung $\geq 0,8$); die SRR-Differenz betrug 0,7 % (95%-KI: -0,8; 2,4) und erfüllte damit die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze des 95%-KI der SRR-Differenz > -10 %).

Bei den 257 Teilnehmern betrug die nAb-GMC vor der Auffrischung (Auffrischungsdosis Tag 1) 400,4 (95%-KI: 370,0; 433,4); an Tag 29 der Auffrischungsdosis betrug der GMC-Wert 7 172,0 (95%-KI: 6 610,4; 7 781,4). An Tag 29 der Auffrischungsdosis stieg die GMC im Vergleich zur GMC vor der Booster-Dosis um das 18-Fache, was die Intensität der Auffrischungsdosis bei Jugendlichen demonstriert. Die SRR betrug 100 (95%-KI: 98,6; 100,0).

Die vordefinierten Erfolgskriterien für das primäre Immunogenitätsziel wurden erfüllt, sodass aus der Erwachsenenstudie auf die Wirksamkeit des Impfstoffs geschlossen werden kann.

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

Die pädiatrische Studie ist eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete, in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführte klinische Studie der Phase 2/3 zur Beurteilung der Sicherheit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren (NCT04796896). Kinder mit einer anamnestic 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 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-Protokoll-Set mit 3 497 Teilnehmern durchgeführt, die zwei Dosen (0,25 ml in Monat 0 und 1) Spikevax (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 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-Gruppe und vier COVID-19-Fälle (0,5 %) in der Placebo-Gruppe auf.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren

In einer Untergruppe von Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren (n = 319) in der pädiatrischen Studie und von Teilnehmern zwischen 18 Jahren 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 Jahren 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 Nicht-Unterlegenheitskriterien (untere Grenze des 95%-KI des GMR $> 0,67$ und untere Grenze des 95%-KI des Unterschieds der serologischen Ansprechrate > -10 %) wurden erfüllt.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren – nach Auffrischungsimpfung (Booster) mit Spikevax (Original)

Das primäre Immunogenitätsziel der Booster-Phase dieser Studie besteht darin, bei Teilnehmern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Auffrischungsdosis zu ziehen, indem die Immunreaktion nach der Auffrischungsdosis (Tag 29) mit der Immunreaktion verglichen wurde, die nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung (Tag 57) bei jungen Erwachsenen (18 Jahre bis 25 Jahre) in der entsprechenden Studie erzielt wurde (in der eine Wirksamkeit von 93 % nachgewiesen werden konnte). Die Wirksamkeit der 25-Mikrogramm-Spikevax-Auffrischungsdosis wird abgeleitet, wenn die Immunreaktionen nach der Auffrischungsdosis (neutralisierende Antikörper [nAb], geometrische mittlere Konzentration [GMC] und Seroreponse-Rate [SRR]) die vorgegebenen Nicht-Unterlegenheits-Kriterien (sowohl für GMC als auch für SRR) im Vergleich zu den Werten, die nach Abschluss der 100-Mikrogramm-Spikevax-Grundimmunisierung bei einer Untergruppe junger Erwachsener (18 Jahre bis 25 Jahre) in der zulassungsrelevanten Wirksamkeitsstudie für junge Erwachsene gemessen wurden, erfüllen.

In einer unverblindeten Phase dieser Studie erhielten Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren eine einzige Auffrischungsimpfung mindestens 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung (zwei Dosen im Abstand von einem Monat). Die Population der primären Immunogenitätsanalyse schloss 95 Teilnehmer mit Auffrischungsdosen bei den 6- bis 11-Jährigen und eine zufällige Untergruppe von 295 Teilnehmern aus der Studie mit jungen Erwachsenen, die zwei Dosen Spikevax im Abstand von einem Monat erhielten, ein. Beide Gruppen der Teilnehmer, die in die Analysepopulation aufgenommen wurden, hatten vor der ersten Dosis der Grundimmunisierung bzw. vor der Auffrischungsdosis keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion.

Bei den 95 Teilnehmern betrug der GMC an Tag 29 der Auffrischungsdosis 5 847,5 (95%-KI: (4 999,6; 6 839,1) Die SRR betrug 100 (95%-KI: 95,9; 100,0). Untersucht wurden die Serum-nAb-Konzentrationen von Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren in der Per-Protokoll-Immunogenitäts-Untergruppe mit negativem SARS-CoV-2-Status vor der Auffrischung und der Vergleich mit denen von jungen Erwachsenen (18 Jahre bis 25 Jahre). Das GMR der Auffrischungsdosis an Tag 29 im Vergleich zur GMC bei jungen Erwachsenen an Tag 57 betrug 4,2 (95%-KI [3,5; 5,0]) und erfüllte damit die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit (d. h. untere Grenze des 95%-KI > 0,667); die SRR-Differenz betrug 0,7 % (95%-KI: -3,5; 2,4) und erfüllte damit die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze der 95 % SRR-Differenz > -10 %).

Die vordefinierten Erfolgskriterien für das primäre Immunogenitätsziel wurden erfüllt, sodass auf die Wirksamkeit der Auffrischungsimpfung geschlossen werden kann. Die rege Auffrischungsreaktion, die innerhalb von 4 Wochen nach der Auffrischungsimpfung zu beobachten war, ist ein Nachweis für die solide Vorbereitung, die durch die Spikevax-Grundimmunisierung hervorgerufen wurde.

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

Zu Beginn der Studie (Baseline) und an Tag 57 gewonnene Serumproben der Per-Protokoll-Immunogenitäts-Untergruppe (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 Jahren bis 11 Jahren lag der GMFR von Studienbeginn (Baseline) bis Tag 57 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.

Klinische Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren

Eine laufende Phase-2/3-Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit, Verträglichkeit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax bei gesunden Kindern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren zu untersuchen. An der Studie nahmen Kinder in drei Altersgruppen teil: 6 Jahre bis 11 Jahre, 2 Jahre bis 5 Jahre und 6 Monate bis 23 Monate.

Eine deskriptive Wirksamkeitsanalyse, bei der bestätigte COVID-19-Fälle ausgewertet wurden, die bis zum Stichtag 21. Februar 2022 aufgetreten waren, wurde bei 5 476 Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, die zwei Dosen (in Monat 0 und 1) Spikevax (n = 4 105) oder Placebo (n = 1 371) erhalten hatten und einen negativen SARS-CoV-2-Status aufwiesen (als „Per Protocol Set for Efficacy“ bezeichnet). Zwischen den Teilnehmern, die Spikevax erhielten, und denen, die Placebo bekamen, gab es keine nennenswerten demografischen Unterschiede.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der Wirksamkeit nach Dosis 2 betrug 71 Tage für Teilnehmer im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren und 68 Tage für Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde in dieser Studie während des Zeitraums erfasst, in dem die Variante B.1.1.529 (Omicron) die vorherrschende Variante im Umlauf war.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) in Teil 2 der Studie, im Per Protocol Set for Efficacy für COVID-19-Fälle, die 14 Tage oder mehr nach der zweiten Dosis auftraten, unter Verwendung der „COVID-19-P301-Falldefinition“ (d. h. der in der zulassungsrelevanten Wirksamkeitsstudie für Erwachsene verwendeten Definition) betrug 46,4 % (95%-KI: 19,8; 63,8) für Kinder im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren und 31,5 % (95%-KI: -27,7; 62,0) für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren

Bei Kindern im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren ergab der Vergleich der nAb-Antworten an Tag 57 in dieser Teil-2-per-Protokoll-Immunogenitätsgruppe (n = 264; 25 Mikrogramm) mit denen junger Erwachsener (n = 295; 100 Mikrogramm) eine GMR von 1,014 (95%-KI: 0,881; 1,167), was die Erfolgskriterien für Nicht-Unterlegenheit erfüllt (d. h. untere Grenze der 95%-KI für $GMR \geq 0,67$; Punktschätzung $\geq 0,8$). Der geometrische mittlere Fold-Rise (GMFR) von Baseline bis Tag 57 betrug bei diesen Kindern 183,3 (95%-KI: 164,03; 204,91). Der Unterschied in den Seroresponse-Raten (SRR) zwischen den Kindern und den jungen Erwachsenen betrug 0,4 % (95%-KI: 2,7 %; 1,5 %) und erfüllte damit ebenfalls die Erfolgskriterien der Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze der 95%-KI der SRR-Differenz > 10 %).

Bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten ergab der Vergleich der nAb-Antworten an Tag 57 in dieser Teil-2-Per-Protokoll-Immunogenitätsgruppe (n = 230; 25 Mikrogramm) mit denen junger Erwachsener (n = 295; 100 Mikrogramm) eine GMR von 1,280 (95%-KI: 1,115; 1,470), was den Erfolgskriterien für Nicht-Unterlegenheit entspricht (d. h. untere Grenze der 95%-KI für $GMR \geq 0,67$; Punktschätzung $\geq 0,8$). Der Unterschied in den SRR-Raten zwischen den Säuglingen/Kleinkindern und den jungen Erwachsenen betrug 0,7 % (95%-KI: -1,0 %; 2,5 %) und erfüllte damit ebenfalls die Erfolgskriterien für die Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze des 95%-KI für die Differenz der Seroresponse-Raten > 10 %).

Dementsprechend wurden die vordefinierten Erfolgskriterien für das primäre Immunogenitätsziel für beide Altersgruppen erfüllt, sodass auf eine Wirksamkeit von 25 Mikrogramm sowohl bei Kindern im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren als auch bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 bis 23 Monaten geschlossen werden kann (Tabellen 5 und 6).

Tabelle 5: Zusammenfassung des geometrischen mittleren Konzentrationsverhältnisses und der Seroresponse-Rate – Vergleich von Personen im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten mit Teilnehmern im Alter von 18 Jahren bis 25 Jahren – Per-Protokoll-Immunogenitäts-Set

		6 Monate bis 23 Monate n = 230	18 Jahre bis 25 Jahre n = 291	6 Monate bis 23 Monate/ 18 Jahre bis 25 Jahre	
Assay	Zeit- punkt	GMC (95%-KI)*	GMC (95%-KI)*	GMC- Verhältnis (95%-KI) ^a	Nicht- Unterlegen- heitsziel erreicht (J/N) ^b
SARS-CoV-2 Neutralisa- tionstest ^c	28 Tage nach Dosis 2	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	J
		Seroresponse % (95%-KI) ^d	Seroresponse % (95%-KI) ^d	Differenz in der Seroresponse -Rate in %	

				(95%-KI) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

GMC = Geometrischer Mittelwert der Konzentration

n = Anzahl der Teilnehmer mit nicht fehlenden Daten zu Studienbeginn und an Tag 57

* Antikörperwerte, die als unter der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) angegeben wurden, werden durch 0,5 x LLOQ ersetzt. Werte, die über der oberen Quantifizierungsgrenze (ULOQ) liegen, werden durch die ULOQ ersetzt, wenn die tatsächlichen Werte nicht verfügbar sind.

A Die log-transformierten Antikörperspiegel werden mit Hilfe eines ANCOVA-Modells (Analyse der Kovarianz) mit der Gruppenvariable (Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren und junge Erwachsene) als festem Effekt analysiert. Die resultierenden LS-Mittelwerte, die Differenz der LS-Mittelwerte und die 95%-KI werden für die Darstellung in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert.

B Nicht-Unterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das GMC-Verhältnis größer als 0,67 ist, mit einer Punktschätzung von > 0,8, und die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für den Unterschied in der Seroresponse-Rate größer als -10 % ist, mit einer Punktschätzung von > -5 %.

C Die endgültigen geometrischen mittleren Antikörperkonzentrationen (GMC) in AU/ml wurden mit dem SARS-CoV-2-Mikroneutralisationstest bestimmt.

D Seroresponse aufgrund einer Impfung, die spezifisch für die SARS-CoV-2 RVP-neutralisierende Antikörperkonzentration bei einem Probanden ist, wird im Protokoll definiert als eine Veränderung von unter der LLOQ auf das Vierfache der LLOQ oder darüber, oder ein mindestens vierfacher Anstieg, wenn der Ausgangswert der LLOQ entspricht oder darüber liegt. Der 95%-KI für die Seroresponse wird nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

E Die Differenz der Seroresponse-Rate 95%-KI wird unter Verwendung der Miettinen-Nurminen (Score) Konfidenzgrenzen berechnet.

Tabelle 6: Zusammenfassung des geometrischen mittleren Konzentrationsverhältnisses und der Seroresponse-Rate – Vergleich von Personen im Alter von 2 Jahren bis 5 Jahren mit Teilnehmern im Alter von 18 Jahren bis 25 Jahren – Per-Protokoll-Immunogenitäts-Set

		2 Jahre bis 5 Jahre n = 264	18 Jahre bis 25 Jahre n = 291	2 Jahre bis 5 Jahre/ 18 Jahre bis 25 Jahre	
Assay	Zeitpunkt	GMC (95%-KI)*	GMC (95%-KI)*	GMC-Verhältnis (95%-KI) ^a	Nichtunterlegenheitsziel erreicht (J/N) ^b
SARS-CoV-2 Neutralisationstest ^c	28 Tage nach Dosis 2	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	J
		Seroresponse % (95%-KI) ^d	Seroresponse % (95%-KI) ^d	Differenz in der Seroresponse-Rate in % (95%-KI) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

GMC = Geometrischer Mittelwert der Konzentration

n = Anzahl der Teilnehmer mit nicht fehlenden Daten zu Studienbeginn und an Tag 57

* Antikörperwerte, die als unter der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) angegeben wurden, werden durch 0,5 x LLOQ ersetzt. Werte, die über der oberen Quantifizierungsgrenze (ULOQ) liegen, werden durch die ULOQ ersetzt, wenn die tatsächlichen Werte nicht verfügbar sind.

A Die log-transformierten Antikörperspiegel werden mit Hilfe eines ANCOVA-Modells (Analyse der Kovarianz) mit der Gruppenvariable (Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren und junge Erwachsene) als festem Effekt analysiert. Die resultierenden LS-Mittelwerte, die Differenz der LS-Mittelwerte und die 95%-KI werden für die Darstellung in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert.

B Nicht-Unterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für das GMC-Verhältnis größer als 0,67 ist, mit einer Punktschätzung von $> 0,8$, und die untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für den Unterschied in der Seroresponse-Rate größer als -10 % ist, mit einer Punktschätzung von > -5 %.

C Die endgültigen geometrischen mittleren Antikörperkonzentrationen (GMC) in AU/ml wurden mit Hilfe des SARS-CoV-2-Mikroneutralisationstests bestimmt.

D Seroresponse aufgrund einer Impfung, die spezifisch für die SARS-CoV-2 RVP-neutralisierende Antikörperkonzentration bei einem Probanden ist, wird im Protokoll definiert als eine Veränderung von unter der LLOQ auf das Vierfache oder mehr der LLOQ oder ein mindestens vierfacher Anstieg, wenn der Ausgangswert der LLOQ entspricht oder darüber liegt. Der 95%ige CI für die Seroresponse wird nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

E Die Differenz der Seroresponse-Rate 95%-KI wird unter Verwendung der Miettinen-Nurminen (Score) Konfidenzgrenzen berechnet.

Ältere Personen

Spikevax wurde bei Personen ab 6 Monaten, darunter 3 768 Probanden im Alter ab 65 Jahren, untersucht. Die Wirksamkeit von Spikevax 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 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).

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 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-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 Verwendbarkeit

Ungeöffnete Mehrdosen-Durchstechflasche (Spikevax 0,2 mg/ml Injektionsdispersion und Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion)

9 Monate bei -50 °C bis -15 °C.

Innerhalb dieses Zeitraums von 9 Monaten kann die ungeöffnete Impfstoff-Durchstechflasche nach der Entnahme aus dem Gefrierschrank im Kühlschrank 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 innerhalb der 9-monatigen Lagerung bei -50 °C bis -15 °C) **aufgebraucht wird**. Der Gesamtlagerzeitraum von 12 Monaten darf jedoch nicht überschritten werden.

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-Durchstechflasche (Spikevax 0,2 mg/ml Injektionsdispersion und Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion)

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.

Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

9 Monate bei -50 °C bis -15 °C.

Innerhalb dieses Zeitraums von 9 Monaten können Fertigspritzen nach der Entnahme aus dem Gefrierschrank gekühlt bei 2 °C bis 8 °C, vor Licht geschützt, maximal 30 Tage gelagert werden (siehe Abschnitt 6.4).

Die chemische und physikalische Stabilität wurde auch für ungeöffnete Fertigspritzen nachgewiesen, wenn sie 12 Monate lang bei -50 °C bis -15 °C gelagert werden, **sofern die Fertigspritze nach dem Auftauen** und der lichtgeschützten Lagerung bei 2 °C bis 8 °C **innerhalb von höchstens 14 Tagen aufgebraucht wird** (anstelle von 30 Tagen innerhalb der 9-monatigen Lagerung bei -50 °C bis -15 °C). Der Gesamtlagerzeitraum von 12 Monaten darf jedoch nicht überschritten werden.

Einmal aufgetaut, darf der Impfstoff nicht wieder eingefroren werden.

Fertigspritzen können bei 8 °C bis 25 °C bis zu 24 Stunden nach der Entnahme aus der Kühlung gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Spikevax 0,2 mg/ml Injektionsdispersion und Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion (Mehrdosen-Durchstechflaschen)

Im Gefrierschrank lagern (-50 °C bis -15 °C).

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

Die Lagerungsbedingungen nach dem Auftauen sind in Abschnitt 6.3 beschrieben.

Die Lagerungsbedingungen für die Mehrdosen-Durchstechflaschen nach erstmaligem Anbruch sind in Abschnitt 6.3 beschrieben.

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 Verwendbarkeit 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.

Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

Im Gefrierschrank lagern (-50 °C bis -15 °C).

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lagerungsbedingungen nach dem Auftauen sind in Abschnitt 6.3 beschrieben.

Transport von aufgetauten Fertigspritzen in flüssigem Zustand bei 2 °C bis 8 °C

Wenn ein Transport bei -50 °C bis -15 °C nicht möglich ist, unterstützen die verfügbaren Daten den Transport einer oder mehrerer aufgetauter Fertigspritzen in flüssigem Zustand für bis zu 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C (innerhalb der 30-tägigen / 14-tägigen Verwendbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C). Nach dem Auftauen und dem Transport in flüssigem Zustand bei 2 °C bis 8 °C sollten die Fertigspritzen nicht wieder eingefroren werden und bis zur Verwendung bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosen-Durchstechflasche

Spikevax 0,2 mg/ml Injektionsdispersion

5 ml Dispersion in einer Mehrdosen-Durchstechflasche (Typ-1-Glas oder Typ-1 entsprechendes Glas oder zyklisches Olefin-Polymer mit innenliegender Barrierebeschichtung) mit einem Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und einer roten Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss (Aluminiumverschluss).

Packungsgröße: 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 5 ml.

Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion

2,5 ml Dispersion in einer Mehrdosen-Durchstechflasche (Typ-1-Glas oder entsprechendes Glas oder zyklisches Olefin-Polymer mit innerer Barrierebeschichtung) mit einem Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk) und einer blauen Flip-off-Kunststoffkappe mit Verschluss (Aluminiumverschluss).

Packungsgröße: 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen. Jede Mehrdosen-Durchstechflasche enthält 2,5 ml.

Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

0,5 ml Dispersion in einer Fertigspritze (zyklisches Olefin-Polymer) mit Kolbenstopfen (beschichteter Brombutyl-Kautschuk) und einer Spitzenkappe (Brombutyl-Kautschuk, ohne Nadel).

Die Fertigspritzen sind in 5 durchsichtigen Blistern verpackt, die jeweils 2 Fertigspritzen enthalten.

Packungsgröße: 10 Fertigspritzen. Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht zur Abgabe eines Teilvolumens von 0,25 ml.

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 und Fertigspritzen im Gefrierschrank lagern (-50 °C bis -15 °C).

Tiefgekühlte Lagerung



Mehrdosen-Durchstechflasche

Der Impfstoff ist nach dem Auftauen gebrauchsfertig.

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

Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine rote Flip-off-Kappe hat und der Produktname Spikevax 0,2 mg/ml lautet. Wenn die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kappe hat und der Produktname Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oder Spikevax bivalent Original/Omicron

BA.4-5 lautet, beziehen Sie sich bitte auf die Zusammenfassung der Produktmerkmale für diese Formulierung.

Spikevax 0,2 mg/ml Injektionsdispersion

Aus jeder Durchstechflasche können maximal zehn (10) Dosen (von je 0,5 ml) oder maximal zwanzig (20) Dosen (von je 0,25 ml) aufgezogen werden (rote Flip-off-Kunststoffkappe).

Der Stopfen sollte bei jedem Aufziehen möglichst an einer anderen Stelle durchstochen werden. Durchstechen Sie die Durchstechflasche nicht öfter als 20 Mal.

Jede Durchstechflasche enthält mehr Impfstoff, um sicherzustellen, dass maximal 10 Dosen zu je 0,5 ml oder maximal 20 Dosen zu je 0,25 ml entnommen werden können.

Tauen Sie jede Mehrdosen-Durchstechflasche vor der Verwendung gemäß den nachstehenden Anweisungen auf (Tabelle 7). Wenn die Durchstechflasche im Kühlschrank aufgetaut wird, lassen Sie sie vor der Verabreichung 15 Minuten bei Raumtemperatur ruhen.

Tabelle 7: Anweisungen zum Auftauen von Mehrdosen-Durchstechflaschen vor dem Gebrauch

Präsentation	Anweisungen für das Auftauen und Dauer			
	Auftau-temperatur (in einem Kühlschrank)	Dauer des Auftauens	Auftau-temperatur (bei Raumtemperatur)	Dauer des Auftauens
Mehrdosen-Durchstechflasche	2 °C – 8 °C	2 Stunden und 30 Minuten	15 °C – 25 °C	1 Stunde

Anleitung nach dem Auftauen

Undurchstochene Durchstechflasche

Maximale Zeiten

- 30
Tage

Im Kühlschrank
Innerhalb der 9 Monate Verwendbarkeitsdauer
2 °C bis 8 °C
- 24
Stunden

Kühle Lagerung bis zu Raumtemperatur
8 °C bis 25 °C
- 14
Tage

Im Kühlschrank
Innerhalb der 12 Monate Verwendbarkeitsdauer
2 °C bis 8 °C
- 24
Stunden

Kühle Lagerung bis zu Raumtemperatur
8 °C bis 25 °C

Nach Aufziehen der ersten Dosis

Maximale Zeit

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.

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 Abfallmaterial ist gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Impfstoff nach dem Auftauen NICHT wieder einfrieren

Spikevax 0,1 mg/ml Injektionsdispersion

Aus jeder Durchstechflasche können maximal fünf (5) Dosen (von je 0,5 ml) oder maximal zehn (10) Dosen (zu je 0,25 ml) aufgezogen werden (blaue Flip-off-Kunststoffkappe).

Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kunststoffkappe hat und der Produktname Spikevax 0,1 mg/ml lautet. Wenn die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kunststoffkappe hat und die Produktbezeichnung Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oder

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lautet, beziehen Sie sich bitte 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 5 Dosen zu 0,5 ml oder maximal zehn (10) Dosen (zu je 0,25 ml) entnommen werden können.

Tauen Sie jede Mehrdosen-Durchstechflasche vor der Verwendung gemäß den nachstehenden Anweisungen auf (Tabelle 8). Wenn die Durchstechflasche im Kühlschrank aufgetaut wird, lassen Sie sie vor der Verabreichung 15 Minuten bei Raumtemperatur ruhen.

Tabelle 8: Anweisungen zum Auftauen von Mehrdosen-Durchstechflaschen vor dem Gebrauch

Präsentation	Anweisungen für das Auftauen und Dauer			
	Auftau-temperatur (in einem Kühlschrank)	Dauer des Auftauens	Auftau-temperatur (bei Raumtemperatur)	Dauer des Auftauens
Mehrdosen-Durchstechflasche	2 °C – 8 °C	2 Stunden und 30 Minuten	15 °C – 25 °C	1 Stunde

Anleitung nach dem Auftauen

Undurchstochene Durchstechflasche

Maximale Zeiten

- 30
Tage
 Im Kühlschrank
 Innerhalb der 9 Monate Verwendbarkeitsdauer
 2 °C bis 8 °C
- 24
Stunden
 Kühle Lagerung bis zu Raumtemperatur
 8 °C bis 25 °C
- 14
Tage
 Im Kühlschrank
 Innerhalb der 12 Monate Verwendbarkeitsdauer
 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.



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 Abfallmaterial ist gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Impfstoff nach dem Auftauen NICHT wieder einfrieren

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 vortiegen, den Impfstoff nicht verabreichen.



Spikevax 50 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

Der Inhalt der Fertigspritze darf nicht geschüttelt oder verdünnt werden.

Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Der Impfstoff ist nach dem Auftauen sofort einsatzbereit.

Aus jeder Fertigspritze kann eine (1) Dosis von 0,5 ml verabreicht werden. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht zur Abgabe eines Teilvolumens von 0,25 ml.

Spikevax wird in einer Einzeldosis-Fertigspritze (ohne Nadel) geliefert, die 0,5 ml (50 Mikrogramm) mRNA enthält und vor der Verabreichung aufgetaut werden muss.

Jede Fertigspritze muss vor der Verwendung aufgetaut werden, wobei die nachstehenden Anweisungen zu beachten sind. Die Fertigspritzen können in den Blisterpackungen (jede Blisterpackung enthält 2 Fertigspritzen) oder im Karton selbst aufgetaut werden, entweder im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (Tabelle 9). Wenn die Fertigspritze im Kühlschrank aufgetaut wird, lassen Sie sie vor der Verabreichung 15 Minuten bei Raumtemperatur ruhen.

Tabelle 9: Anweisungen zum Auftauen von Fertigspritzen und Kartons vor der Verwendung

Konfiguration	Anweisungen zum Auftauen und Dauer			
	Auftau-temperatur (in einem Kühlschrank) (°C)	Dauer des Auftauvorgangs (Minuten)	Auftau-temperatur (bei Raumtemperatur) (°C)	Dauer des Auftauvorgangs (Minuten)
Fertigspritze in Blisterpackung	2 – 8	55	15 – 25	45
Karton	2 – 8	155	15 – 25	140

Stellen Sie sicher, dass der Produktname der Fertigspritze Spikevax 50 Mikrogramm lautet. Wenn der Produktname Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lautet, lesen Sie bitte die Zusammenfassung der Produktmerkmale für diese Formulierung.

Hinweise zur Handhabung der Fertigspritzen

- Jede Fertigspritze vor der Verabreichung 15 Minuten bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) stehen lassen.
- Nicht schütteln.
- Die Fertigspritze sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden.
- Spikevax ist eine weiße bis cremefarbene Dispersion. Sie kann weiße oder durchscheinende produktbezogene Partikel enthalten. Der Impfstoff darf nicht verabreicht werden, wenn er verfärbt ist oder andere Partikel enthält.
- In den Kartons der Fertigspritzen sind keine Nadeln enthalten.
- Eine sterile Nadel mit der passenden Größe für die intramuskuläre Injektion verwenden (21-Gauge-Nadel oder dünnere Nadel).
- Die Verschlusskappe von der Spritze entfernen, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen.
- Die Nadel durch Drehen im Uhrzeigersinn aufstecken, bis sie fest auf der Spritze sitzt.
- Die Kappe der Nadel lösen, wenn Sie zur Verabreichung bereit sind.
- Die gesamte Dosis intramuskulär verabreichen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1507/001
EU/1/20/1507/002
EU/1/20/1507/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. Januar 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

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