

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen». Die folgenden Produktinformationen werden regelmässig aktualisiert, sobald neue Daten und Sicherheitsberichte verfügbar sind.

Die Zulassung für Spikevax Bivalent Original / Omicron ist temporär; siehe Abschnitt «Eigenschaften/Wirkungen».

Spikevax Bivalent Original / Omicron

COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Konzentration	Präsentation	Dosierung	Konzentration der Dispersion zur Injektion
0,10 mg/ml			
	Mehrfachdosis-Durchstechflasche à 2,5 ml (blaue Flip-off-Kunststoffkappe)	5 Dosen à 0,5 ml	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 µg Elasomeran, ein COVID-19 mRNA Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel), und 25 µg Imelasomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).
	Einzeldosis-Durchstechflasche à 0,5 ml (blaue Flip-off-Kunststoffkappe)	1 Dosis à 0,5 ml Nur zum einmaligen Gebrauch	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 µg Elasomeran, ein COVID-19 mRNA Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel), und 25 µg Imelasomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).
	Fertigspritze	1 Dosis à 0,5 ml Nur zum einmaligen Gebrauch.	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 µg Elasomeran, ein COVID-19 mRNA Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel), und 25 µg Imelasomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Elasomeran ist eine einzelsträngige 5'-capped mRNA, die in einer zellfreien *in-vitro*-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und für das virale Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert. Die mRNA ist in Lipid-Nanopartikel eingebettet.

Imelasomeran ist eine einzelsträngige 5'-capped mRNA, die für eine Codon-optimierte, vor der Fusion stabilisierte Konformationsvariante (K983P und V984P) in voller Länge des SARSCoV-2-Spike (S)-Glykoproteins (Omicron-Variante, B.1.1.529) kodiert.

Hilfsstoffe

SM-102, Cholesterin, 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC), 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methylpolyoxyethylen (PEG2000-DMG), Trometamol, Trometamolhydrochlorid, Essigsäure, Natriumacetat-Trihydrat, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

Jede 0,5-ml-Dosis enthält 0,0017 mg Natrium.³

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Weisse bis cremefarbene Dispersion zur Injektion (pH 7.0-8.0).

Jede Mehrfachdosis-Durchstechflasche enthält 2,5 ml Dispersion. Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Dispersion.

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 0,5 ml Dispersion.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 µg Elasomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel), und 25 µg Imelasomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Spikevax Bivalent Original / Omicron ist für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Personen ab 18 Jahren indiziert.

Die Anwendung dieses Impfstoffs muss gemäss den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Dosierung/Anwendung

Spikevax Bivalent Original / Omicron ist durch geschulte medizinische Fachpersonen zu verabreichen.

Die Mehrfachdosis-Durchstechflasche mit Spikevax Bivalent Original / Omicron ist für die Mehrfachanwendung bestimmt. Aus jeder Durchstechflasche können maximal 5 Dosen à 0,5 ml (2,5 ml Durchstechflasche) entnommen werden.

Die Einzeldosis-Durchstechflasche mit Spikevax Bivalent Original / Omicron ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Aus jeder Durchstechflasche kann maximal 1 Dosis à 0,5 ml entnommen werden.

Die Fertigspritze ist für die Einmalanwendung bestimmt.

Für die Anwendung sollen 21-Gauge oder feinere Nadeln verwendet werden. **Bitte beachten Sie, dass die Fertigspritzen ohne Nadeln geliefert werden.**

Auffrischimpfung (Booster)

Impfung	Durchstechflasche mit 0,10 mg/ml
<i>Auffrischungsdosis (Booster)</i> kann frühestens 3 Monate nach dem primären Impfzyklus und/oder der vorherigen Auffrischimpfung mit Spikevax oder einem anderen zugelassenen/genehmigten Impfstoff gegen COVID-19 verabreicht werden.	<i>Personen ab 18 Jahren</i> Spikevax Bivalent Original / Omicron wird als eine 0,5 ml (50 µg) Injektion verabreicht

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen, den Handelsnamen und die Chargennummer bei jeder Behandlung zu dokumentieren.

Ältere Personen

Bei älteren Personen ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spikevax Bivalent Original / Omicron bei Personen unter 18 Jahren wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen dazu keine Daten vor.

Spikevax Bivalent Original / Omicron ist bei Personen unter 18 Jahren nicht indiziert.

Art der Anwendung

Spikevax Bivalent Original / Omicron ist intramuskulär zu verabreichen. Die bevorzugte Injektionsstelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

Diesen Impfstoff nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreichen.

Für die Anwendung und Entnahme aus den Durchstechflaschen sowie für die Verabreichung aus den Fertigspritzen sollen 21-Gauge oder feinere Nadeln verwendet werden.

Der Impfstoff darf nicht in derselben Spritze mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden. Es ist keine Verdünnung erforderlich.

Zu Vorsichtsmassnahmen, die vor der Verabreichung des Impfstoffs zu treffen sind, siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Anweisungen zum Auftauen, zur Handhabung und Entsorgung des Impfstoffs siehe Abschnitt «Weitere Informationen».

Kontraindikationen

Spikevax Bivalent Original / Omicron ist kontraindiziert bei Personen mit bekannten schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie usw.) auf einen Bestandteil des Impfstoffs oder auf eine frühere Impfung mit Spikevax (siehe «Zusammensetzung»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Es wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion nach der Anwendung von Spikevax Bivalent Original / Omicron sollte stets eine angemessene medizinische Behandlung und Überwachung jederzeit zur Verfügung stehen.

Eine engmaschige Überwachung nach der Impfung ist wie folgt empfohlen:

- 30 Minuten:
 - Bei Personen, die in der Vergangenheit sofort allergisch auf eine andere Impfung oder eine Injektionstherapie reagiert haben (alle Schweregrade).
 - Bei Personen, die in der Vergangenheit aus irgendeinem Grund eine Anaphylaxie hatten.
- 15 Minuten:
 - Alle anderen Personen

Nachfolgende Dosen des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, die bei einer früheren Dosis von Spikevax von einer Anaphylaxie betroffen waren.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Spikevax wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis beobachtet. Diese Fälle traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. 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 Medizinalberufe 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 Medizinalberufe sollten Leitlinien und/oder Spezialisten für die Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung konsultieren.

Immungeschwächte Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurden bei immungeschwächten Personen, einschliesslich Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Spikevax kann bei immunsupprimierten Personen geringer sein.

Personen mit Blutungsrisiko

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte Spikevax bei Personen mit Blutgerinnungsstörungen wie Hämophilie oder bei Personen, die derzeit eine Antikoagulanstherapie erhalten, mit Vorsicht verabreicht werden, um das Risiko eines Hämatoms nach der Injektion zu vermeiden.

Angstreaktionen

Angst-bedingte Reaktionen, einschliesslich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können in Verbindung mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten. Es ist wichtig, dass Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, um Verletzungen durch Ohnmacht zu vermeiden.

Begleiterkrankung

Bei Personen mit schwerer fieberhafter Erkrankung oder akuter Infektion sollte die Impfung verschoben werden.

Schutzdauer

Die Dauer des Schutzes, den der Impfstoff bietet, ist unbekannt, da sie noch in laufenden klinischen Studien untersucht wird.

Einschränkungen der Wirksamkeit des Impfstoffes

Personen sind möglicherweise erst 14 Tage nach ihrer zweiten primären Impfdosis vollständig geschützt. Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron möglicherweise nicht alle Geimpften.

Sonstige Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5 ml Dosis und wird als «natriumfrei» angesehen.

Interaktionen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Andere Impfstoffe

Es liegen keine Daten zur Beurteilung der gleichzeitigen Anwendung von Spikevax mit anderen Impfstoffen vor.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Spikevax bei schwangeren Frauen durchgeführt. Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Spikevax bei

Schwangeren, sind nicht ausreichend, um über die mit dem Impfstoff verbundenen Risiken während der Schwangerschaft zu informieren.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Präklinische Daten).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Spikevax in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zur Beurteilung der Wirkung von Spikevax auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion bzw. -sekretion vor. Daher wird die Anwendung von Spikevax bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen im Zusammenhang mit der Anwendung von Spikevax vor.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Spikevax auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der im Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen» genannten Wirkungen können die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Unerwünschte Wirkungen

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 (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 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 (n = 2.486) oder Placebo (n = 1.240) erhielten (NCT04649151), erhoben. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax 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 %).

Teilnehmende die eine Auffrischimpfung (originaler Booster) erhielten

Es liegen nur limitierte Daten (von 167 Teilnehmenden) zur Auffrischimpfung (Booster) mit Spikevax vor. Diese laufende, randomisierte, beobachterblinde, placebokontrollierte Dosisbestätigungsstudie der Phase 2 untersuchte die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax bei Teilnehmern ab 18 Jahren (NCT04405076). In dieser Studie erhielten 198 Teilnehmer zwei Dosen (0,5 ml im Abstand von 1 Monat) Spikevax im primären Impfzyklus. In einer offenen Phase dieser Studie erhielten 167 dieser Teilnehmer mindestens 6 Monate nach Erhalt der zweiten Dosis im primären Impfzyklus eine einzelne Auffrischungsdosis (0,25 ml). In dieser Gruppe wurden 2 Fälle einer Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung der Auffrischimpfung beobachtet (siehe Warnhinweis Myokarditis/Perikarditis). Ansonsten war das beobachtete Nebenwirkungsprofil für die Auffrischungsimpfung ähnlich dem Nebenwirkungsprofil nach der zweiten Dosis des primären Impfzyklus.

Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer bivalenten Auffrischimpfung mit Spikevax werden in einer laufenden, unverblindeten Studie der Phase II/III bei Teilnehmern ab 18 Jahren (mRNA-1273-P205) beurteilt. In dieser Studie erhielten 437 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit 50 µg Spikevax Bivalent Original / Omicron und 377 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit 50 µg Spikevax original (monovalent).

Die Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron zeigte ein Reaktogenitätsprofil, das dem der Auffrischimpfung mit dem Spikevax originalen Booster als zweite Auffrischimpfung ähnelte. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach der Impfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron war ebenfalls ähnlich oder niedriger als im Vergleich zu einer ersten Auffrischimpfung mit Spikevax original (50 µg) und im Vergleich zur zweiten Dosis von Spikevax im Rahmen des primären Impfzyklus (100 µg). Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Kinder zwischen 6 und 11 Jahren

Sicherheitsdaten für Spikevax bei Kindern wurden in einer laufenden zweiteiligen randomisierten, beobacherverblindeten klinischen Studie der Phase II/III erhoben, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde (NCT04796896). Teil 1 ist eine unverblindete Studienphase zur Sicherheit, Dosisfindung und Immunogenität und umfasste 380 Teilnehmer zwischen 6 und 11 Jahren, die mindestens 1 Dosis (0,25 ml) Spikevax erhielten. Teil 2 ist die placebokontrollierte Phase zur Sicherheit und umfasste 4016 Teilnehmer zwischen 6 und 11 Jahren, die mindestens 1 Dosis (0,25 ml) Spikevax (n = 3012) oder Placebo (n = 1004) erhielten. Keiner der Teilnehmer in Phase 1 nahm an Phase 2 teil. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren nach der Grundimmunisierung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (98,4 %), Müdigkeit (73 %), Kopfschmerzen (62 %), Myalgie (35,2 %), Schüttelfrost (34,6 %), Übelkeit/Erbrechen (29,2 %), Schwellung/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (26,9 %), Fieber (25,9 %), Erythem an der Injektionsstelle (24,3 %), Schwellung an der Injektionsstelle (22,5 %) und Arthralgie (21,2 %).

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 Teilnehmern zwischen 12 und 17 Jahren, einer weiteren klinischen Studie mit 4.002 Teilnehmern zwischen 6 und 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 1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Spikevax aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei 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	Durchfall
	Gelegentlich	Bauchschmerzen (Kinder)***
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Selten	Akute und verzögerte Urtikaria
	Unbekannt	Erythema Multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle Ermüdung 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*****

* 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 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.

**** Verzögerte Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltete Schmerzen, Erythem und Schwellung und 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.

Empfänger von Transplantationen fester Organe mit dritter Impfdosis

Bei 60 Personen, die im Median 3,57 Jahre zuvor (Bereich 1,99-6,75 Jahre) Transplantationen verschiedener solider Organe (Herz, Niere, Niere-Pankreas, Leber, Lunge, Pankreas) hatten, wurden keine Ereignisse des Grades 3 oder 4 berichtet.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

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

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

J07BX03

Wirkungsmechanismus

Spikevax Bivalent Original / Omicron codiert für das vor der Fusion stabilisierte Spike-Protein von SARS-CoV-2. Nach der intramuskulären Injektion nehmen die Zellen den Lipid-Nanopartikel auf, wodurch die mRNA-Sequenz in die Zellen eingebracht wird, und dort in Protein translatiert wird. Das mRNA-Abgabesystem basiert auf dem Prinzip und der Beobachtung, dass Zellen in vivo mRNA aufnehmen, umwandeln und Proteinantigene in der gewünschten Konformation exprimieren können. Die abgegebene mRNA gelangt nicht in den Zellkern und interagiert nicht mit dem Genom, repliziert nicht und wird transient exprimiert. Das Protein erfährt eine posttranslationale Modifikation, was zu einem korrekt gefalteten, voll funktionsfähigen Spike-Protein führt, das in die Zellmembran der exprimierenden Zellen eingefügt wird. Das Spike-Protein ist membrangebunden und ahmt die Präsentation einer natürlichen Infektion nach.

Das exprimierte Spike-Protein von SARS-CoV-2 wird dann von den Immunzellen als ein fremdes Antigen erkannt, das sowohl T-Zell- als auch B-Zell-Antworten auslöst. Die Immunantwort auf das Spike-Protein führt zu funktionellen Antikörper- und T-Zell-Antworten und zur Bildung von Gedächtnis-Immunzellpopulationen.

Pharmakodynamik

Nicht zutreffend.

Klinische Wirksamkeit von Spikevax Original

Wirksamkeit bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Studie 1 war eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Phase-III-Studie (NCT04470427), von der Personen ausgeschlossen wurden, die immungeschwächt waren oder innerhalb von 6 Monaten Immunsuppressiva erhalten hatten, sowie Teilnehmerinnen, die schwanger waren oder eine SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte hatten. Teilnehmende mit

stabiler HIV-Erkrankung wurden nicht ausgeschlossen. Jeder Impfstoff innerhalb von 28 Tagen vor oder nach einer Dosis Spikevax war nicht zulässig, mit Ausnahme des Grippeimpfstoffs, der 14 Tage vor oder 14 Tage nach einer Dosis Spikevax verabreicht werden konnte. Die Teilnehmenden mussten ausserdem mindestens 3 Monate Abstand nach Erhalt von Blut- bzw. Plasmaprodukten oder Immunglobulinen vor der Studie einhalten, um entweder Placebo oder Spikevax zu erhalten.

Gesamthaft wurden 30'351 Studienteilnehmende über einen Median von 92 Tagen (Bereich: 1–122) auf die Entwicklung der COVID-19-Erkrankung nach Dosis 1 untersucht.

Die primäre Population für die Wirksamkeitsanalyse (als «Per-Protocol-Set» bzw. PPS bezeichnet) umfasste 28'207 Studienteilnehmende, die entweder Spikevax (n=14'134) oder Placebo (n=14'073) erhalten hatten und einen negativen Ausgangsstatus von SARS-CoV-2 hatten (Tabelle 2). Die Population der PPS-Studie umfasste 47,4 % weiblich, 52,6 % männlich, 79,5 % weiss, 9,7 % afroamerikanisch, 4,6 % asiatisch und 6,2 % sonstige. 19,7 % der Teilnehmenden wurden als hispanisch oder lateinamerikanisch identifiziert. Das mediane Alter der Studienteilnehmenden betrug 53 Jahre (Bereich 18–94). Ein Dosierungsfenster von -7 bis +14 Tagen für die Anwendung der zweiten Dosis (geplant an Tag 29) war für die Aufnahme in die PPS erlaubt. 98 % der Impfstoffempfänger erhielten die zweite Dosis 25 bis 35 Tage nach Dosis 1 (entsprechend -3 bis +7 Tage im Abstand von 28 Tagen).

COVID-19-Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT PCR) und durch ein klinisches Bewertungskomitee bestätigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs gesamthaft und nach den wichtigsten Altersgruppen ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Primäre Wirksamkeitsanalyse: Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle[#] unabhängig vom Schweregrad ab 14 Tage nach der zweiten Impfung, Per-Protocol-Set

Alter Gruppe (Jahre)	Spikevax			Placebo			% Wirksamkeit (95 %-KI)*
	Studienteilnehmende N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	Studienteilnehmende N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	
Gesamthaft (≥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: symptomatische COVID-19-positive RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)-Ergebnisse und mindestens 2 systemische Symptome oder 1 Atemwegssymptom. Fälle beginnend 14 Tage nach der zweiten Impfung.

* Impfstoff-Wirksamkeit und 95 %-KI aus dem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell nach Cox.

** KI nicht für Multiplizität angepasst. Multiplizitätsbereinigte statistische Analysen wurden in einer Zwischenanalyse durchgeführt, die auf weniger COVID-19-Fällen basiert, die hier nicht berichtet wurden.

Wirksamkeit bei schwerer COVID-19-Erkrankung

Unter allen Patienten im PPS wurden keine Fälle von schwerer COVID-19 in der Impfstoffgruppe berichtet im Vergleich zu 30 bis 185 (16 %) Fällen in der Placebogruppe. Von den 30 Teilnehmenden mit schwerer Erkrankung wurden 9 stationär aufgenommen, von denen 2 auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Die Mehrheit der übrigen schweren Fälle erfüllte nur das Kriterium der Sauerstoffsättigung (SpO₂) für schwere Erkrankungen (≤ 93 % bei Raumluft) (Tabelle 3).

Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen

Tabelle 3 enthält die Subgruppen-Analysen der Impfstoff-Wirksamkeit 14 Tage nach Dosis 2.

Tabelle 3: Subgruppen-Analysen der Impfstoff-Wirksamkeit, COVID-19 14 Tage nach der zweiten Impfung, Beurteilungen des Adjudikationsgremiums (primäres Wirksamkeitsanalyse-Set), Per-Protocol-Set

Untergruppe	Spikevax			Placebo			% Wirksamkeit (95 %-KI)**
	Studien- teilneh- mende N	COVID- 19- Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	Studien- teilneh- mende N	COVID -19- Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	
Gesamthaft hohes Risiko*	3'206	4	5,227	3'167	43	57,202	90,9 (74,7, 96,7)
Hohes Risiko* 18 bis <65	2'155	2	3,947	2'118	35	70,716	94,4 (76,9, 98,7)
Kein hohes Risiko* 18 bis <65	8'396	5	2,594	8'403	121	63,054	95,9 (90,0,98,3)
Frauen	6'768	7	4,364	6'611	98	62,870	93,1 (85,2,96,8)
Männer	7'366	4	2,352	7'462	87	50,730	95,4 (87,4,98,3)

* Studienteilnehmende mit erhöhtem Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung aufgrund mindestens einer Vorerkrankung (chronische Lungenerkrankung, signifikante Herzerkrankung, schwere Adipositas, Diabetes, Lebererkrankung oder HIV-Infektion), unabhängig vom Alter.

** Impfstoff-Wirksamkeit und 95 %-KI aus dem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell nach Cox.

Die Wirksamkeit von Spikevax zur Vorbeugung von COVID-19, unabhängig von einer früheren SARS-CoV-2-Infektion (bestimmt durch die Baseline-Serologie und Nasopharyngeal-Abstrichprobenentests), betrug ab 14 Tage nach Dosis 2 93,6 % (95 %-Konfidenzintervall 88,5, 96,4 %).

Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Studie bei Jugendlichen ist eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Phase-II/III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (Studie 2, NCT04649151). Teilnehmende mit anamnestisch bekannter SARS-CoV-2-Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 3'732 Teilnehmende in einem Verhältnis von 2 : 1 randomisiert, um im Abstand von 1 Monat entweder 2 Dosen Spikevax oder Placebo (Kochsalzlösung), zu erhalten.

Eine Wirksamkeitsanalyse wurde bei 3'181 Teilnehmenden durchgeführt, die 2 Dosen von Spikevax (n = 2'139) oder Placebo (n = 1'042) erhalten haben und einen negativen Ausgangsstatus von SARS-CoV-2 hatten (als Per-Protocol for Efficacy Set bezeichnet). Im Per-Protocol for Efficacy Set waren 48,5 % weiblich, 11,0 % hispanisch oder lateinamerikanisch, 84,1 % weiss, 2,7 % afroamerikanisch, 6,3 % asiatisch und 0,9 % hatten eine andere ethnische Herkunft. Es gab zwischen den Teilnehmenden, die Spikevax erhielten, und jenen, die Placebo erhielten, keinen bemerkenswerten Unterschied hinsichtlich der demographischen Daten oder Vorerkrankungen.

Die Teilnehmenden wurden hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit für eine mediane Dauer von 53 Tage nach der zweiten Dosis nachbeobachtet.

Die Information zur Wirksamkeit in Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsanalyse: COVID-19 bei Teilnehmenden im Alter von 12 bis 17 Jahren \geq 14 Tage nach Dosis 2 – Per-Protocol for Efficacy Set

	Spikevax		Placebo		% Impfstoff-Wirksamkeit (95 %-KI)*
	COVID-19-Fälle (N)	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	COVID-19-Fälle (N)	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	
COVID-19 Falldefinition 1†	0	0	4	16.525	100.0 (28.9, NE)
COVID-19	1	1.939	7	28.981	93.3 (47.9, 99.9)

Falldefinition n 2‡					
--------------------------------	--	--	--	--	--

NE = nicht abschätzbar

* Impfstoffwirksamkeit definiert als Verhältnis der Inzidenzrate (Spikevax vs. Placebo). Das 95 %-KI des Verhältnisses wird nach der exakten Methode berechnet, die von der Gesamtzahl der Fälle abhängig ist und um Personenjahre bereinigt wird.

† COVID-19 Falldefinition 1: Der Teilnehmer muss mindestens zwei der folgenden systemischen Symptome gehabt haben: Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), Schüttelfrost, Myalgie, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, neue Geruchs- und Geschmacksstörungen (s); oder der Teilnehmer muss mindestens eines der folgenden respiratorischen Anzeichen/Symptome gehabt haben: Husten, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden oder klinische oder radiologische Anzeichen einer Lungenentzündung; und der Teilnehmer muss mindestens einen NP-Abstrich, Nasenabstrich oder eine Speichelprobe (oder Atemprobe, falls im Krankenhaus behandelt) positiv für SARS-CoV-2 durch RT-PCR haben.

‡ COVID-19-Falldefinition 2: Vorhandensein von mindestens einem Symptom aus einer Liste von COVID-19-Symptomen und einer positiven NP-Tupfer- oder Speichelprobe für SARS-CoV-2 durch RT-PCR. Die aufgeführten Symptome waren Fieber (Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$) oder Schüttelfrost, Husten, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Müdigkeit, Muskel- oder Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Verstopfung oder laufende Nase, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall.

Asymptomatische Infektionen

Obwohl diese Studie bei Jugendlichen nicht darauf ausgelegt war, die Impfwirksamkeit systematisch und umfassend gegen asymptomatische Infektionen zu bewerten, ermöglichte die Sammlung periodischer Schleimhautproben und die Serologie eine Bewertung Impfwirksamkeit gegen diesen Parameter. Die Impfwirksamkeit gegen asymptomatische Infektionen, die mindestens 14 Tage nach Dosis 2 auftraten, betrug 39,2 % (95 %-KI: -0,247; 0,697) und für diejenigen, die mindestens 14 Tage nach Dosis 1 auftraten, 59,5 % (95 %-KI: 0,284; 0,773). Die Impfwirksamkeit gegen alle SARS-CoV-2-Infektionen (unabhängig von den Symptomen) betrug basierend auf Bestätigungstests, beginnend 14 Tage nach Dosis 2, 55,7 % (95 %-KI: 0,168; 0,7464) und beginnend 14 Tage nach Dosis 1 69,8 % (0,499; 0,821).

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

In Studie 2 wurden die Titer der neutralisierenden Antikörper gegen SARS-CoV-2 bei mittlerer inhibitorischer Wirkung und die Seroreaktionsrate 28 Tage nach Dosis 2 in einem Subset von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und bei Teilnehmenden im Alter von 18 bis 25 Jahren in Studie 1 untersucht, bei denen es zur Baseline keinen immunologischen oder virologischen Nachweis von COVID-19 gab. Beim Vergleich von Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren und Teilnehmenden im Alter von 18 bis 25 Jahren wurden nicht unterlegene Immunreaktionen und nicht unterlegene Seroreaktionsraten nachgewiesen.

Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren

Die pädiatrische Studie ist eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete klinische Phase-II/III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Reaktogenität und Wirksamkeit von

Spikevax bei Kindern im Alter von 6 bis einschliesslich 11 Jahren in den USA und Kanada (NCT04796896). Teilnehmer mit anamnestisch bekannter SARS-CoV-2-Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 4'011 Teilnehmer in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert, um im Abstand von 1 Monat entweder 2 Dosen Spikevax oder Placebo (Kochsalzlösung) zu erhalten. Die Teilnehmer werden hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit für eine Dauer von 1 Jahr nach der zweiten Dosis nachbeobachtet.

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 (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 bis 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 Ansprechrate > -10 %) wurden erfüllt.

Immunogenität bei immungeschwächten Personen

Eine separate randomisierte kontrollierte Studie wurde an 120 Personen durchgeführt, die im Median 3,57 Jahre zuvor (Bereich 1,99-6,75 Jahre) Transplantationen verschiedener solider Organe (Herz, Niere, Niere-Pankreas, Leber, Lunge, Pankreas) hatten. Eine dritte Dosis Spikevax wurde 60 Personen ungefähr 2 Monate nach der zweiten Dosis verabreicht; Zum Vergleich erhielten 60 Personen ein Kochsalzlösungs-Placebo. Ein signifikanter Anstieg der Spiegel von SARS-CoV-2-

Antikörpern trat vier Wochen nach der dritten Dosis bei 55,0 % der Personen der Spikevax-Gruppe und bei 17,5 % der Personen der Placebo-Gruppe auf (10 von 57).

Immunogenität bei Personen ab 18 Jahren - nach Erhalt der originalen Auffrischimpfung (Booster; 0,25 ml, 50 µg)

Eine laufende, randomisierte, beobachterblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie zur Dosisbestätigung bewertete die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax bei Teilnehmern im Alter von 18 und 55 Jahren Jahren (NCT04405076). In dieser Studie erhielten 198 Teilnehmer zwei Dosen (0,5 ml im Abstand von 1 Monat) Spikevax im primären Impfzyklus. In einer Open-Label-Phase erhielten 149 dieser Teilnehmer (Per-Protocol Set) mindestens 6 Monate nach Erhalt der zweiten Dosis des primären Impfzyklus eine einzelne Auffrischungsdosis (0,25 ml). Eine einzelne Auffrischungsdosis (0,25 ml) erwies sich am Tag 29 nach der Auffrischungsdosis als immunogen und nicht unterlegen gegenüber der Immunogenität am Tag 57 des primären Zyklus (zwei Dosen von 0,5 ml 1 Monat auseinander) in einer Untergruppe von Teilnehmern im Alter von 18 Jahren und älter in der Erwachsenenstudie.

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

Immunogenität bei Personen ab 18 Jahren nach Erhalt der bivalenten Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron (0,5 mL, 50 µg)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer bivalenten Auffrischimpfung mit Spikevax werden in einer laufenden, unverblindeten Studie der Phase II/III bei Teilnehmern ab 18 Jahren (mRNA-1273-P205) beurteilt. In dieser Studie erhielten 437 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit 50 µg Spikevax Bivalent Original / Omicron und 377 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit 50 µg Spikevax original.

In der Studie P205 Part G wurden die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des bivalenten Spikevax-Impfstoffs beurteilt, der gleiche Mengen an mRNA der Sequenzen des Spike-Proteins der ursprünglichen SARS-CoV-2- und der Omikron-Variante enthält (25 µg Original/25 µg Omikron), wenn er als zweite Auffrischimpfung an Erwachsene verabreicht wird, die mindestens 3 Monate vor Aufnahme in die Studie 2 Dosen Spikevax (100 µg) als primären Impfzyklus und eine Auffrischungsdosis originales Spikevax (monovalent, 50 µg) erhalten hatten. In der Studie P205 Part F erhielten die Studienteilnehmer Spikevax Bivalent Original / Omicron (50 µg) als zweite Auffrischimpfung, wobei die Gruppe in Part F als studieninterne, nicht-gleichzeitige Vergleichsgruppe zu der mit Spikevax Bivalent Original / Omicron geimpften Gruppe diente.

In dieser Studie beruhte die primäre Immunogenitätsanalyse auf der primären Immunogenitätspopulation, zu der Teilnehmer zählten, die zu Studienbeginn (vor Auffrischimpfung) keine Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion zeigten. In der Primäranalyse betrug der geschätzte

geometrische Mittelwert der Titer (GMT) neutralisierender Antikörper gegen das ursprüngliche SARS-CoV-2-Virus und das entsprechende 95%-KI 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron und Spikevax original 6'422,3 (5'990,1; 6'885,7) bzw. 5'286,6 (4'887,1; 5'718,9). Das GMR (97,5%-KI) betrug 1,22 (1,08; 1,37) und erfüllte das vorab festgelegte Kriterium für die Nichtunterlegenheit (untere Grenze des 97,5%-KI $\geq 0,67$). Die serologische Ansprechrate (SAR) auf das ursprüngliche SARS-CoV-2-Virus und das entsprechende 95%-KI betragen 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron und Spikevax original 100 % (98,9; 100) bzw. 100 % (98,6; 100). Der Unterschied bei der SAR betrug 0 und erfüllte das Kriterium für die Nichtunterlegenheit (untere Grenze des KI > -10 %).

In der Primäranalyse betrug die SAR (95%-KI) auf Omikron 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron und Spikevax original 100 % (98,9; 100) bzw. 99,2 % (97,2; 99,9). Der Unterschied bei der SAR (97,5%-KI) betrug 1,5 % (-1,1; 4,0) und erfüllte das Kriterium für die Nichtunterlegenheit (untere Grenze des KI > -10 %).

Die geschätzten GMT neutralisierender Antikörper gegen Omikron an Tag 29 betragen 2'479,9 (2'264,5; 2'715,8) und 1'421,2 (1'283,0; 1'574,4) in den Gruppen, die eine Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron bzw. Spikevax original erhalten hatten. Das GMR (97,5%-KI) betrug 1,75 (1,49; 2,04) und erfüllte das vorab festgelegte Kriterium für die Überlegenheit (untere Grenze des KI > 1).

Befristete Zulassung

Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung des Zulassungsgesuches unvollständigen klinischen Datenlage wird Spikevax Bivalent Original / Omicron befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine ordentliche Zulassung überführt werden.

Pharmakokinetik

Absorption

Nicht zutreffend.

Distribution

Nicht zutreffend.

Metabolismus

Nicht zutreffend.

Elimination

Nicht zutreffend.

Für Impfstoffe ist keine Beurteilung der pharmakokinetischen Eigenschaften erforderlich.

Präklinische Daten

Spikevax wurde bei Tieren nicht auf Karzinogenität oder männliche Unfruchtbarkeit hin untersucht. Angesichts der kurzfristigen Verabreichung von Spikevax sind langfristige tierexperimentelle Studien zur Bewertung seines karzinogenen Potenzials nicht erforderlich.

Toxikologie bei Tieren

Die intramuskuläre Anwendung von Spikevax (und anderer Moderna-mRNA-Forschungsimpfstoffe) mit der gleichen Formulierung alle 2 Wochen bis zu 4 Dosen an Ratten in Dosisstärken zwischen 9 und 150 µg/Dosis führte zu vorübergehenden Erythemen und Ödemen an der Injektionsstelle, einem Anstieg der Körpertemperatur und einer generellen systemischen Entzündungsreaktion. Vorübergehende und reversible Veränderungen der Laborwerte (einschliesslich Anstiege der Eosinophilen, aktivierte partielle Thromboplastinzeit und Fibrinogen) wurden beobachtet. Eine vorübergehende Hepatozytenvakuolation bzw. Kupfferzellhypertrophie, oft ohne Erhöhung der Leberenzymwerte, wurde beobachtet und als sekundär zur systemischen Entzündungsreaktion betrachtet. Im Allgemeinen verschwanden alle Veränderungen innerhalb von 2 Wochen.

Mutagenität

SM-102, eine proprietäre Lipidkomponente von Spikevax, ist bei Tests auf bakterielle Mutagenität und Chromosomenaberrationen der menschlichen peripheren Blutlymphozyten nicht genotoxisch. Zwei intravenöse In-vivo-Mikronukleus-Tests wurden mit mRNA-Therapien unter Verwendung der gleichen Lipid-Nanopartikel-Formulierung (LNP) wie bei Spikevax durchgeführt. Zweifelhafte Ergebnisse, die bei hohen systemischen Konzentrationen beobachtet wurden, waren wahrscheinlich auf die Bildung von Mikronuklei zurückzuführen, die durch eine LNP-bedingte systemische Entzündungsreaktion infolge einer erhöhten Körpertemperatur induziert wurde. Das genotoxische Risiko für den Menschen wird aufgrund der minimalen systemischen Exposition nach intramuskulärer Anwendung, der begrenzten Dauer der Exposition und den negativen In-vitro-Ergebnissen als gering eingeschätzt.

Reproduktionstoxizität

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie wurden 0,2 ml einer Impfstoffformulierung mit der gleichen Menge an mRNA (100 Mikrogramm) und anderen Inhaltsstoffen, die in einer einzelnen Humandosis von Spikevax enthalten sind, weiblichen Ratten intramuskulär zu vier Zeitpunkten verabreicht: 28 und 14 Tage vor der Paarung und an Gestationstagen 1 und 13. SARS-CoV-2-Antikörperreaktionen waren bei Muttertieren vor der Paarung bis zum Ende der Studie an Laktationstag 21 sowie bei Föten und Nachkommen vorhanden. Es gab keine Impfstoff-bedingten unerwünschten Wirkungen auf die weibliche Fertilität, Schwangerschaft, Entwicklung des Embryos oder der Nachkommen oder die postnatale Entwicklung. Es liegen keine Daten bezüglich Plazentaübergang und die Ausscheidung des mRNA1273-Impfstoffs in die Milch vor.

Pharmakologische Daten und Wirksamkeit bei Tieren

Präklinische pharmakologische Untersuchungen an jungen und alten Wildtyp-Mäusen (Stämme Balb/c, C57/BL6 und C4B6), syrischen Goldhamstern und nichtmenschlichen Primaten (Rhesusaffen, Non-Human Primates, NHP) wurden durchgeführt, um die Immunogenität von Spikevax und Schutz vor der SARS-CoV-2-Challenge zu testen. Diese präklinischen Studien zeigten, dass Spikevax verträglich und immunogen war und Tiere, die mit Dosisstärken von nur 1 µg/Dosis bei Mäusen und Hamstern und 30 µg/Dosis bei NHPs geimpft wurden, vor einer viralen Replikation sowohl in der Nase als auch in den unteren Atemwegen nach einer viralen Challenge schützte, und in diesen Tiermodellen bei schützenden und nicht schützenden Dosisstärken nicht zu einer verstärkten Atemwegserkrankung führte. Darüber hinaus wurden Th1-gerichtete CD4-T-Zell-Antworten bei allen Tierarten und eine robuste CD8-Antwort bei Mäusen gemessen.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

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

Haltbarkeit

Der Impfstoff darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Der ungeöffnete Impfstoff Spikevax Bivalent Original / Omicron kann für bis zu 30 Tage gekühlt zwischen 2°C und 8°C gelagert werden, sofern er nicht angebrochen worden ist (Nadelpunktur).

Die gesamte Lagerzeit einer ungeöffneten Durchstechflasche nach der Entnahme aus dem Kühlraum sollte 24 Stunden bei 8°C bis 25°C nicht überschreiten.

Die chemische und physikalische Stabilität ist auch belegt für ungeöffnete Impfstoff-Durchstechflaschen, welche für 12 Monate bei -50°C bis -15°C aufbewahrt wurden, sofern die ungeöffnete Durchstechflasche nach Auftauen und Einlagerung bei 2°C bis 8°C und unter Lichtschutz innerhalb von höchstens 14 Tagen aufgebraucht wird (alternativ zu 30 Tagen Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C, nach Lagerung bei -50°C bis -15°C für bis zu 9 Monate).

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Durchstechflasche mit Spikevax Bivalent Original / Omicron kann nach der ersten Punktion max. 6 Stunden bei 2°C bis 25°C aufbewahrt werden.

Fertigspritzen

Die Spikevax Bivalent Original / Omicron Fertigspritze kann vor Gebrauch für bis zu 30 Tage gekühlt zwischen 2°C und 8°C gelagert werden.

Die gesamte Lagerzeit nach der Entnahme aus dem Kühlraum sollte 24 Stunden bei 8°C bis 25°C nicht überschreiten.

Besondere Lagerungshinweise für Durchstechflaschen und Fertigspritzen

Tiefgekühlt (zwischen -50°C und -15°C) lagern.

Nicht unter -50°C lagern.

Spikevax Bivalent Original / Omicron Durchstechflasche/ Fertigspritze nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

Den Behälter im Umkarton aufbewahren und den Inhalt vor Licht schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Transport von aufgetauten Durchstechflaschen/ 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 Durchstechflaschen respektive von Fertigspritzen mit Impfstoff in flüssigem Zustand für bis zu 12 Stunden bei 2°C bis 8°C. Die Versandbehälter müssen für eine Temperatur von 2°C bis 8°C qualifiziert sein. Der Versand hat unter normalen Strassen- und Lufttransportbedingungen, mit minimalen Erschütterungen und Vibrationen, zu erfolgen. Nach dem Auftauen und Transportieren von Spikevax Bivalent Original / Omicron in flüssigem Zustand bei 2°C bis 8°C dürfen die Durchstechflaschen/ Fertigspritzen nicht wieder eingefroren werden und müssen bis zur Verwendung bei 2°C bis 8°C gelagert werden.

Hinweise für die Handhabung

Spikevax Bivalent Original / Omicron ist eine weisse bis cremefarbene Dispersion. Der Impfstoff kann weisse oder durchsichtige produktbedingte Partikel enthalten. Die Durchstechflaschen/ Fertigspritzen mit Spikevax Bivalent Original / Omicron vor der Anwendung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbungen inspizieren. Wenn Fremdpartikel oder Verfärbungen vorhanden sind, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Mehrfachdosis-Durchstechflaschen (2,5 ml)

Die Mehrfachdosis-Durchstechflaschen mit Spikevax Bivalent Original / Omicron sind für die Mehrfachdosierung bestimmt.

Aus jeder Mehrfachdosis-Durchstechflasche können 5 Dosen à 0,5 ml (2,5 ml Durchstechflasche) entnommen werden. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 5 Dosen von 0,5 ml verabreicht werden können.

Die Dosis in der Spritze ist umgehend zu verwenden.

Der Stopfen sollte jedes Mal möglichst an einem anderen Ort durchstochen werden.

Vor der Verwendung jede Durchstechflasche vollständig auftauen:

- Unter gekühlten Bedingungen bei 2°C bis 8°C mindestens 2,5 Stunden lang auftauen. Jede Durchstechflasche vor der Anwendung mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen.
- Alternativ bei Raumtemperatur zwischen 15°C und 25°C mindestens 1 Stunde lang auftauen.
- Die Durchstechflaschen nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

Die Durchstechflaschen nach dem Auftauen und vor jeder Impfung sanft schwenken. Nicht schütteln.

Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml)

Die Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml Durchstechflasche) mit Spikevax Bivalent Original / Omicron sind für die einmalige Dosierung bestimmt.

Aus jeder Einzeldosis-Durchstechflasche kann eine (1) Dosis à 0,5 ml (0,5 ml Durchstechflasche) entnommen werden.

Die Dosis in der Spritze ist umgehend zu verwenden.

Vor der Verwendung jede Durchstechflasche auftauen:

- Unter gekühlten Bedingungen bei 2°C bis 8°C mindestens 45 Minuten lang auftauen (im Karton 1 Stunde 45 Minuten). Jede Durchstechflasche vor der Anwendung mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen.
- Alternativ bei Raumtemperatur zwischen 15°C und 25°C mindestens 15 Minuten lang auftauen (im Karton mindestens 45 Minuten).
- Die Durchstechflaschen nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

Die Durchstechflaschen nach dem Auftauen und vor jeder Impfung sanft schwenken. Nicht schütteln.

Jede Impfstoffdosis muss für jede Injektion mit einer neuen sterilen Nadel mit Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden, um die Übertragung von Infektionserregern von einer Person auf eine andere zu verhindern. Für die Mehrfachdosis-Durchstechflaschen sollte der Stopfen jedes Mal möglichst an einem anderen Ort und insgesamt nicht mehr als 5 mal durchstochen werden. Es sind 21-Gauge oder feinere Nadeln zu verwenden. Die Dosis in der Spritze ist umgehend zu verwenden.

Dieses Produkt enthält keine Konservierungsstoffe. Nachdem die Durchstechflasche zur Entnahme der ersten Dosis genutzt wurde (Nadelpunktur), ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für einen Zeitraum von 19 Stunden bei 2°C bis 25°C belegt (innerhalb der erlaubten Verwendungsdauer von 30 Tagen bei 2°C bis 8°C und 24 Stunden bei 8°C bis 25°C). Aus

mikrobiologischen Gründen sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Anbruchs der Durchstechflasche und der Entnahme erfolgt unter strikt aseptischen Bedingungen.

Erfolgt die Anwendung nicht sofort, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für die Verwendung in der Verantwortung des Anwenders. Nicht erneut einfrieren.

Aufgetaute Durchstechflaschen und gefüllte Spritzen können bei Tageslicht gehandhabt werden.

Fertigspritzen

Die Fertigspritze ist für die Einfachdosierung bestimmt.

Mit jeder Fertigspritze kann eine (1) Dosis à 0,5 ml verabreicht werden.

Vor der Verwendung die Fertigspritze auftauen:

- Unter gekühlten Bedingungen bei 2°C bis 8°C mindestens 2,5 Stunden lang auftauen. Jede Fertigspritze vor der Anwendung mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur liegen lassen.
- Alternativ bei Raumtemperatur zwischen 15°C und 25°C mindestens 1 Stunde lang auftauen.
- Die Fertigspritze nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

Die Fertigspritze nach dem Auftauen sanft schwenken. Nicht schütteln.

Es sind 21-Gauge oder feinere Nadeln zu verwenden.

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendeter Impfstoff und Abfallmaterialien sind gemäss den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

Zulassungsnummer

69009 (Swissmedic) Spikevax Bivalent Original / Omicron Durchstechflasche 2,5 ml und 0,5 ml

69123 (Swissmedic) Spikevax Bivalent Original / Omicron Fertigspritze

Packungen

Mehrfachdosis-Durchstechflasche (0,10 mg/ml)

Packungsgrösse: 10 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen à 0,5 ml (2,5 ml Durchstechflasche).

Spikevax Bivalent Original / Omicron in der Durchstechflasche wird in 10-ml- Glasflaschen Typ I (oder gleichwertig zu Typ I) mit 20 mm Fluro-Tec-beschichtetem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und einer Flip-off-Kunststoffkappe (blau) mit Aluminiumdichtung geliefert.

Einzeldosis-Durchstechflasche (0,10 mg/ml)

Packungsgrösse: 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis à 0,5 ml (0,5 ml Durchstechflasche).

Spikevax Bivalent Original / Omicron wird in 2-ml- Durchstechflaschen Typ I (oder gleichwertig zu Typ I) mit 13 mm Fluro-Tec-beschichteten Westar Stopfen und einer Flip-off-Kunststoffkappe (blau) mit Aluminiumdichtung geliefert.

Fertigspritzen

Packungsgrösse: 10 Fertigspritzen. Jede Fertigspritze enthält eine Dosis à 0,5 ml.

Spikevax Bivalent Original / Omicron Fertigspritze wird in einer Fertigspritze (Polymer) mit Kolbenstopfen (beschichteter Brombutylkautschuk) und einer Spritzenkappe (Brombutylkautschuk), ohne Nadel geliefert.

Zulassungsinhaberin

Moderna Switzerland GmbH, Basel

Stand der Information

Dezember 2022