

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml Injektionsdispersion  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion  
 Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze  
 COVID-19-mRNA-Impfstoff

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Tabelle 1: Qualitative und quantitative Zusammensetzung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

Stärke	Behälter	Dosis/Dosen	Zusammensetzung pro Dosis
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml Injektionsdispersion</b>	Mehrdosen-Durchstechflasche 2,5 ml (blaue Flip-off-Kappe)	5 Dosen zu je 0,5 ml oder 10 Dosen zu je 0,25 ml	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 Mikrogramm Elasoneran und 25 Mikrogramm Davesomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Nukleosid-modifiziert) (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).  Eine Dosis (0,25 ml) enthält 12,5 Mikrogramm Elasoneran und 12,5 Mikrogramm Davesomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (Nukleosid-modifiziert) (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

<b>Stärke</b>	<b>Behälter</b>	<b>Dosis/Dosen</b>	<b>Zusammensetzung pro Dosis</b>
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion</b>	Einzel dosis- Durchstechflasche 0,5 ml (blaue Flip-off-Kappe)	Eine Dosis mit 0,5 ml  Nur zur einmaligen Verwendung	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 Mikrogramm Elasomeran und 25 Mikrogramm Davesomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (Nukleosid- modifiziert) (eingebettet in Lipid- Nanopartikel).
<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze</b>	Fertigspritze	Eine Dosis mit 0,5 ml  Nur zur einmaligen Verwendung	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 25 Mikrogramm Elasomeran und 25 Mikrogramm Davesomeran, einen mRNA Impfstoff gegen COVID-19 (Nukleosid- modifiziert) (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 für das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 (Original) kodiert.

Davesomeran ist eine einzelsträngige Boten-RNA (*messenger RNA*, mRNA) mit 5'-Cap-Struktur, die mit Hilfe einer zellfreien *In-vitro*-Transkription aus den entsprechende DNA-Vorlagen hergestellt wird und für das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5) kodiert. Die S-Proteine der SARS-CoV-2-Omicron-Varianten BA.4 und BA.5 sind identisch.

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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 wird angewendet zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19, verursacht durch SARS-CoV-2, bei Personen ab 6 Monaten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

**Tabelle 2: Dosierung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5**

Alter	Dosis	Zusätzliche Empfehlungen
Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren ohne vorhergehende Impfung und ohne anamnestisch bekannte SARS-CoV-2-Infektion	Zwei Dosen zu je 0,25 ml intramuskulär*	Zweite Dosis 28 Tage nach der ersten Dosis verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).  Wenn das Kind zuvor bereits eine Dosis Spikevax erhalten hat, sollte eine einzelne Dosis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 verabreicht werden, um die Zwei-Dosen-Serie zu vervollständigen.
Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren mit vorhergehender Impfung oder anamnestisch bekannter SARS-CoV-2-Infektion	Eine Dosis von 0,25 ml intramuskulär*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sollte mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.
Kinder im Alter von 5 Jahren bis 11 Jahren mit oder ohne vorhergehende Impfung	Eine Dosis von 0,25 ml intramuskulär*	
Personen ab 12 Jahren mit oder ohne vorhergehende Impfung	Eine Dosis von 0,5 ml intramuskulär	
Personen ab 65 Jahren	Eine Dosis von 0,5 ml intramuskulär	Eine weitere Dosis kann im Abstand von mindestens 3 Monaten nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden.

\* Verwenden Sie keine Einzeldosis-Durchstechflaschen oder Fertigspritzen zur Abgabe eines Teilvolumens von 0,25 ml.

**Tabelle 3: Dosierung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 bei immungeschwächten Personen**

Alter	Dosis	Zusätzliche Empfehlungen
Immungeschwächte Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren ohne vorhergehende Impfung	Zwei Dosen zu je 0,25 ml intramuskulär*	Eine dritte Dosis kann schwer immungeschwächten Personen mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis verabreicht werden.

<b>Alter</b>	<b>Dosis</b>	<b>Zusätzliche Empfehlungen</b>
Immungeschwächte Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren mit vorhergehender Impfung	Eine Dosis von 0,25 ml intramuskulär*	Eine oder mehrere weitere altersgerechte Dosen können schwer immungeschwächten Personen mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs gegeben werden, nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals und unter Berücksichtigung der klinischen Umstände der Person.
Immungeschwächte Kinder im Alter von 5 Jahren bis 11 Jahren mit oder ohne vorhergehende Impfung	Eine Dosis von 0,25 ml intramuskulär*	
Immungeschwächte Personen ab 12 Jahren mit oder ohne vorhergehende Impfung	Eine Dosis von 0,5 ml intramuskulär	

\* Verwenden Sie keine Einzeldosis-Durchstechflaschen oder Fertigspritzen zur Abgabe eines Teilvolumens von 0,25 ml.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 bei Kindern unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Personen*

Bei älteren Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Art der Anwendung

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

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

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

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

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung für mindestens 15 Minuten empfohlen. Folgedosen von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sollten keinen Personen verabreicht werden, die auf eine vorherige Dosis Spikevax (Original) 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 häufiger bei jüngeren Männern und häufiger nach der zweiten als nach der ersten Dosis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass in den meisten Fällen Erholung eintritt. In einigen Fällen wurde intensivmedizinische Versorgung erforderlich, und auch letale Verläufe sind vorgekommen.

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 nach der Impfung Symptome zeigen, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie (akute und anhaltende) Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen.

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

### Angstbedingte Reaktionen

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

### Begleiterkrankungen

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

### Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

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

### Kapillarlecksyndrom-Episoden

In den ersten Tagen nach der Impfung mit Spikevax (Original) wurden einige Fälle mit Episoden des Kapillarlecksyndroms (Capillary-Leak-Syndrom, 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 des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht untersucht und könnte bei immungeschwächten Personen verringert sein.

Die Empfehlung, bei schwer 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

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 möglicherweise nicht alle Geimpften.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen noch keine Daten über die Verwendung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft vor.

Eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimesters mit Spikevax (Original) geimpft worden waren, zeigte jedoch keine Zunahme unerwünschter Schwangerschaftsausgänge. Die Daten zu Schwangerschaftsausgängen nach einer Impfung während des ersten Trimesters sind derzeit zwar begrenzt, doch wurde kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten beobachtet. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Da sich die Unterschiede zwischen den Produkten auf die Spike-Protein-Sequenz beschränken und es keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Reaktogenität gibt, kann Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-5 während der Schwangerschaft verwendet werden.

### Stillzeit

Es liegen noch keine Daten über die Verwendung von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 während der Stillzeit vor.

Es wird jedoch angenommen, dass der Impfstoff keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber dem Impfstoff vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung mit Spikevax (Original) stillten, zeigten kein Risiko für Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 kann während der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

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

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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 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 (Original) 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 (Original) (n = 15 185) oder Placebo (n = 15 166) erhielten, durchgeführt (NCT04470427). Zum Zeitpunkt der Impfung betrug das mittlere Alter der Population 52 Jahre (Bereich 18–95); 22 831 Teilnehmer (75,2 %) waren 18 bis 64 Jahre alt und 7 520 Teilnehmer (24,8 %) waren 65 Jahre alt oder älter.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (92 %), Ermüdung (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, Ermüdung, 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 im Alter von 12 Jahren bis 17 Jahren*

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

#### *Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren*

Sicherheitsdaten für Spikevax (Original) bei Kindern wurden in einer laufenden zweiteiligen, randomisierten, beobachterverblindeten, in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführten klinischen Studie der Phase 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 (Original) 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 (Original) (n = 3 012) oder Placebo (n = 1 004) erhielten. Keiner der Teilnehmer aus Teil 1 nahm an Teil 2 teil. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax (Original) erhielten, und derjenigen, die 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 %), Ermüdung (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 6 Monate nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung eine Auffrischungsdosis Spikevax erhielten. Im unverblindeten Teil der Studie wurden keine weiteren Nebenwirkungen festgestellt.

#### *Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren*

Eine laufende randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete Phase 2/3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Reaktogenität und Wirksamkeit von Spikevax (Original) wurde in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt. An dieser Studie nahmen 10 390 Teilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren teil, 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 (Original) (n = 4 791) oder Placebo (n = 1 597) erhielten. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax (Original) erhielten, und derjenigen, die Placebo erhielten, waren vergleichbar.

In dieser klinischen Studie traten bei den Teilnehmern im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten nach Verabreichung der Grundimmunisierung folgende Nebenwirkungen 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/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (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/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (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 %), Ermüdung (61,9 %), Kopfschmerzen (22,9 %), Myalgie (22,1 %), Fieber (20,9 %), Schüttelfrost (16,8 %), Übelkeit/Erbrechen (15,2 %), Schwellung/Schmerzempfindlichkeit der axillären Lymphknoten (14,3 %), Arthralgie (12,8 %), Erythem an der Injektionsstelle (9,5 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (8,2 %).

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Das im Folgenden dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten aus mehreren placebokontrollierten klinischen Studie:

- 30 351 Erwachsenen im Alter von  $\geq 18$  Jahren
- 3 726 Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis 17 Jahren
- 4 002 Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren
- 6 388 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren
- sowie auf 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 4).

**Tabelle 4: Nebenwirkungen von Spikevax (Original) aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Kindern und Personen ab 6 Monaten**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr häufig	Lymphadenopathie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Nicht bekannt	Anaphylaxie Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig	Appetit vermindert†
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Sehr häufig	Reizbarkeit/Weinen†
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen Schläfrigkeit†
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
	Selten	Akute periphere Gesichtslähmung‡ Hypoästhesie Parästhesie
<b>Herzerkrankungen</b>	Sehr selten	Myokarditis Perikarditis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit/Erbrechen
	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	Abdominalschmerz§
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Urtikaria¶

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Nicht bekannt	Erythema multiforme Mechanische Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Nicht bekannt	Starke Menstruationsblutung <sup>#</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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	Jucken an der Injektionsstelle
	Selten	Gesicht geschwollen♥
	Nicht bekannt	Massive Schwellung an der geimpften Extremität

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

§ Abdominalschmerz wurde in der pädiatrischen Population (Alter 6 bis 11 Jahre) beobachtet: 0,2 % in der Spikevax-(Original)-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 Nebenwirkungen 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.

Das Reaktogenitäts- und Verträglichkeitsprofil war bei 343 Teilnehmern, die Spikevax (Original) erhielten und bei Einschluss in die Studie seropositiv für SARS-CoV-2 waren, vergleichbar mit dem von Teilnehmern, die bei Einschluss seronegativ für SARS-CoV-2 waren.

#### *Erwachsene (Auffrischungsimpfung)*

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) 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 (Original) (0,5 ml, 100 Mikrogramm im Abstand von 1 Monat) im Rahmen der Grundimmunisierung. In einem unverblindeten Teil dieser Studie erhielten 167 dieser Teilnehmer eine einzelne Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm) mindestens 6 Monate nach Erhalt der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung. Das Profil der abgefragten Nebenwirkungen der Auffrischungsimpfung (0,25 ml, 50 Mikrogramm) war mit demjenigen nach der zweiten Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung vergleichbar.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Auffrischungsimpfung)*

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wird in einer laufenden unverblindeten Phase 2/3-Studie bei Teilnehmern ab

18 Jahren untersucht (mRNA-1273-P205). In dieser Studie erhielten 437 Teilnehmer die 50-Mikrogramm-Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, und 377 Teilnehmer erhielten die 50-Mikrogramm-Auffrischungsdosis von Spikevax (Original).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 wies ein ähnliches Reaktogenitätsprofil auf wie die Spikevax-(Original)-Auffrischungsimpfung, die als zweite Auffrischungsdosis verabreicht wurde. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach der Immunisierung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 war ebenfalls ähnlich wie oder niedriger als bei einer ersten Auffrischungsdosis von Spikevax (Original) (50 Mikrogramm) und bei der zweiten Dosis der Spikevax-(Original)-Grundimmunisierung (100 Mikrogramm). Das Sicherheitsprofil von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (mediane Nachbeobachtungsdauer 113 Tage) war mit dem Sicherheitsprofil von Spikevax (Original) (mediane Nachbeobachtungsdauer 127 Tage) vergleichbar.

#### *Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (Auffrischungsimpfung)*

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer bivalenten Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 wird in einer laufenden offenen Phase-2/3-Studie bei Teilnehmern ab 18 Jahren untersucht (mRNA-1273-P205). In dieser Studie erhielten 511 Teilnehmer eine Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm), und 376 Teilnehmer erhielten eine Auffrischungsdosis von Spikevax (Original) (50 Mikrogramm).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 wies ein ähnliches Reaktogenitätsprofil auf wie die Spikevax (Original) Auffrischungsimpfung, die als zweite Auffrischungsdosis verabreicht wurde.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Myokarditis*

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

In zwei großen europäischen pharmako-epidemiologischen Studien wurde das erhöhte Risiko bei jüngeren männlichen Geimpften nach der zweiten Dosis Spikevax (Original) abgeschätzt. Eine Studie zeigte, dass in einem Zeitraum von 7 Tagen nach der zweiten Dosis etwa 1,316 (95%-KI: 1,299; 1,333) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen männlichen Geimpften 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 männlichen Geimpften 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](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://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](http://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, COVID-19-Impfstoffe, ATC-Code: J07BN01

#### Wirkmechanismus

Spikevax (Elasomeran) und Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Elasomeran/Imelasomeran) enthalten in Lipid-Nanopartikel eingebettete mRNA. Die mRNA enthält den Code für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 in seiner gesamten Länge, das zu seiner Stabilisierung in einer Präfusionskonformation mit zwei Prolinsubstitutionen innerhalb der Heptad-Repeat 1-Domäne modifiziert ist (S-2P). 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 neutralisierende Antikörper zu bilden, die zum Schutz gegen COVID-19 beitragen können. Die Nukleosid-modifizierte mRNA in Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (Elasomeran/Davesomeran) ist in Lipidpartikeln formuliert, die den Transport der Nukleosid-modifizierten mRNA in Wirtszellen ermöglichen, um die Expression des SARS-CoV-2 S-Antigens zu ermöglichen. Der Impfstoff löst eine Immunreaktion auf das S-Antigen aus, die gegen COVID-19 schützt.

#### Klinische Wirksamkeit

*Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach Auffrischungsimpfung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm)*

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 werden in einer laufenden offenen Phase-2/3-Studie bei Teilnehmern ab 18 Jahren untersucht (mRNA-1273-P205). In dieser Studie erhielten 511 Teilnehmer die 50 Mikrogramm-Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 und 376 Teilnehmer die 50 Mikrogramm-Auffrischungsdosis von Spikevax (Original).

Studie P205 Teil H untersuchte die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, wenn es als zweite Auffrischungsdosis an Erwachsene verabreicht wurde, die zuvor 2 Dosen Spikevax (Original) (100 Mikrogramm) als Grundimmunisierung und eine erste Auffrischungsdosis Spikevax (Original) (50 Mikrogramm) erhalten hatten. In P205 Teil F erhielten die Studienteilnehmer Spikevax (Original) (50 Mikrogramm) als zweite Auffrischungsdosis. Die Gruppe in Teil F diente als studieninterne, nicht zeitgleiche Vergleichsgruppe zur Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5-Gruppe.

In dieser Studie basierte die primäre Immunogenitätsanalyse auf der primären Immunogenitätsgruppe, die Teilnehmer ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion zu Studienbeginn (vor der Auffrischungsimpfung) umfasst. In der primären Analyse betrug der beobachtete geometrische mittlere Titer (GMT) (95%-KI) vor der Auffrischungsimpfung 87,9 (72,2; 107,1) und stieg bis 28 Tage nach der Auffrischungsdosis von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 auf 2 324,6 (1 912,2; 2 812,7) an. Das GMR der Auffrischungsdosis von 50 Mikrogramm Spikevax Original/Omicron BA.4-5 im Vergleich zur Auffrischungsdosis von 50 Mikrogramm Spikevax (Original) an Tag 29 betrug 6,29 (5,27; 7,51) und erfüllte damit das vorgegebene Kriterium der Überlegenheit (untere Grenze des KI > 1).

Die geschätzten GMT-Werte (95%-KI) der neutralisierenden Antikörper gegen Omicron BA.4/BA.5 adjustiert nach dem Titer vor der Auffrischungsdosis und Altersgruppe betragen 28 Tage nach der Auffrischungsdosis von Spikevax Original/Omicron BA.4-5 2 747,3 (2 399,2; 3 145,9) bzw. 436,7 (389,1; 490,0) nach der Auffrischungsdosis von Spikevax (Original). Das GMR (95%-KI) betrug 6,29 (5,27; 7,51) und erfüllte damit das vorgegebene Kriterium der Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze des KI > 0,667).

*Immunogenität bei Erwachsenen – nach Auffrischungsdosis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm)*

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischungsdosis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 werden in einer laufenden unverblindeten Phase 2/3-Studie bei Teilnehmern ab 18 Jahren untersucht (mRNA-1273-P205). In dieser Studie erhielten 437 Teilnehmer eine Auffrischungsdosis Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 Mikrogramm und 377 Teilnehmer eine Auffrischungsdosis Spikevax (Original) 50 Mikrogramm.

Studie P205 Teil G untersuchte die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, wenn es als zweite Auffrischungsdosis an Erwachsene verabreicht wurde, die zuvor 2 Dosen Spikevax (Original) (100 Mikrogramm) als Grundimmunisierung und eine Auffrischungsdosis Spikevax Original (50 Mikrogramm) mindestens 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie erhalten hatten. In P205 Teil F erhielten die Studienteilnehmer Spikevax (Original) (50 Mikrogramm) als zweite Auffrischungsdosis, die Gruppe in Teil G diente als studieninterne, nicht zeitgleiche Vergleichsgruppe zu der Gruppe, die Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 erhielt.

In dieser Studie basierte die primäre Immunogenitätsanalyse auf dem primären Immunogenitäts-Set, das Teilnehmer ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion zu Studienbeginn (vor der Auffrischungsimpfung) umfasst. In der primären Analyse betrug der geschätzte geometrische mittlere Titer (GMT) neutralisierender SARS-CoV-2-Antikörper gegen den Ursprungstamm und das entsprechende 95%-KI 6 422,3 (5 990,1; 6 885,7) bzw. 5 286,6 (4 887,1; 5 718,9) 28 Tage nach der Auffrischungsimpfung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bzw. Spikevax (Original). Diese GMT-Werte stellen das Verhältnis zwischen der Reaktion von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 und Spikevax (Original) gegen den Ursprungstamm von SARS-CoV-2 (D614G) dar. Das GMR (97,5%-KI) betrug 1,22 (1,08; 1,37) und erfüllte damit das vorgegebene Kriterium der Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze des 97,5%-KI  $\geq$  0,67).

Die geschätzten GMT-Werte der neutralisierenden Antikörper gegen Omicron, BA.1 am 29. Tag betragen 2 479,9 (2 264,5; 2 715,8) und 1 421,2 (1 283,0; 1 574,4) in der mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 bzw. der mit Spikevax (Original) aufgefrischten Gruppe, und das GMR (97,5%-KI) betrug 1,75 (1,49; 2,04), was dem vordefinierten Kriterium der Überlegenheit entsprach (untere Grenze des KI > 1).

*Drei-Monats-Antikörperpersistenz nach Auffrischungsimpfung gegen COVID-19 mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1*

Teilnehmer an der Studie P205 Teil G wurden sequenziell aufgenommen und erhielten 50 Mikrogramm Spikevax (Original) (n = 376) oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) als zweite Auffrischungsdosis. Bei Teilnehmern ohne SARS-CoV-2-Infektion vor der Auffrischungsimpfung führte Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 zu neutralisierenden Antikörpertitern gegen Omicron-BA.1 (beobachteter GMT), die nach drei Monaten signifikant höher (964,4 [834,4; 1 114,7]) als bei Spikevax (Original) (624,2 [533,1; 730,9]) und ähnlich wie bei den Auffrischungsimpfungen gegen das ursprüngliche SARS-CoV-2 waren.

*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 anamnestic bekannten SARS-CoV-2-Infektion. Teilnehmer mit einer stabilen HIV-Erkrankung wurden nicht ausgeschlossen. Influenza-Impfstoffe konnten 14 Tage vor oder 14 Tage nach jeder Dosis Spikevax (Original) verabreicht werden. Die Teilnehmer mussten außerdem nach dem Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulinen einen zeitlichen Abstand von mindestens drei Monaten zu der Studie einhalten, um entweder Placebo oder Spikevax (Original) zu erhalten.

Insgesamt wurden 30 351 Probanden über einen Median von 92 Tagen (Spanne: 1–122) auf die Entwicklung von COVID-19 nachbeobachtet.

Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (bezeichnet als Per-Protokoll-Set bzw. PPS) umfasste 28 207 Probanden, die entweder Spikevax (Original) (n = 14 134) oder Placebo (n = 14 073) erhielten und einen negativen SARS-CoV-2-Ausgangstatus aufwiesen. Die PPS-Studienpopulation umfasste 47,4 % Frauen und 52,6 % Männer; 79,5 % waren Weiße, 9,7 % Afroamerikaner, 4,6 % Asiaten und 6,2 % Sonstige. 19,7 % der Teilnehmer identifizierten sich als 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 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Analyse der Impfstoffwirksamkeit: bestätigtes COVID-19# unabhängig vom Schweregrad ab 14 Tage nach der 2. Dosis – PPS**

Altersgruppe (Jahre)	Spikevax (Original)			Placebo			% Impfstoff-Wirksamkeit (95%-KI)*
	Probanden N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1 000 Personen-jahre	Probanden N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1 000 Personen-jahre	
Insgesamt (≥ 18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1

Altersgruppe (Jahre)	Spikevax (Original)			Placebo			% Impfstoff-Wirksamkeit (95%-KI)*
	Probanden N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1 000 Personen-jahre	Probanden N	COVID-19-Fälle n	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1 000 Personen-jahre	
							(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(SpO<sub>2</sub>)-Kriterium für eine schwere Erkrankung (≤ 93 % bei Raumluft).

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

Außerdem zeigten Untergruppen-Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ähnliche Wirksamkeitspunktschätzer für verschiedene Geschlechter, ethnische Zugehörigkeiten und Teilnehmer 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 (Original) 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 (Original) (0,5 ml, 100 Mikrogramm mit einem Abstand von 1 Monat) im Rahmen der Grundimmunisierung. In einem unverblindeten Teil erhielten 149 dieser Teilnehmer (Per-Protokoll-Set) eine einzelne 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 12,99-fachen Anstieg (95%-KI: 11,04; 15,29) des geometrischen Mittelwerts (*geometric mean fold rise*, GMFR) der neutralisierenden Antikörper-Titer 28 Tagen nach der Auffrischungsimpfung im Vergleich zu demjenigen vor der Auffrischungsimpfung. 28 Tage nach der Auffrischungsimpfung lag der GMFR der neutralisierenden Antikörper bei 1,53 (95%-KI: 1,32; 1,77) im Vergleich zu demjenigen 28 Tage nach der 2. Impfung (Grundimmunisierung).

#### *Immunogenität einer Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Immunogenität einer heterologen Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) wurden in einer von Prüfern initiierten Studie mit 154 Teilnehmern untersucht. Der Mindestzeitabstand zwischen der Grundimmunisierung mit einem vektorbasierten oder RNA-basierten COVID-19-Impfstoff und der Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) 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 Auffrischungsimpfung anhand eines Pseudovirus-Neutralisationsassays bestimmt. Eine Booster-Antwort wurde unabhängig von der Grundimmunisierung 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 (Auffrischungsimpfung) im Vereinigten Königreich (UK)*

COV-BOOST ist eine multizentrische, randomisierte, von 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 (Original) verstärkte unabhängig von der Grundimmunisierung die Antikörper- und Neutralisationsreaktion 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 Auffrischungsimpfung anhand eines Pseudovirus-Neutralisationsassays bestimmt.

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

Die Ergebnisse der 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 Auffrischungsimpfung mit Spikevax (Original) (0,25 ml, 50 Mikrogramm) bei Erwachsenen einen 17-fachen Anstieg neutralisierender Antikörper gegen die Delta-Variante im Vergleich zu den Titern vor der Auffrischungsimpfung bewirkte (GMFR = 17,28; 95%-KI: (14,38; 20,77; n = 295).

#### *Klinische Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis 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 (Original) 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 (Original) oder Kochsalzlösung (Placebo) zu erhalten.

Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde im Per-Protokoll-Set mit 3 181 Teilnehmern durchgeführt, die entweder 2 Dosen Spikevax (Original) (n = 2 139) oder Placebo (n = 1 042) erhielten und einen negativen SARS-CoV-2-Ausgangsimmunstatus aufwiesen. Es bestanden keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich Demographie oder Vorerkrankungen zwischen den Teilnehmern, die Spikevax (Original) erhielten, und denjenigen, die Placebo erhielten.

COVID-19 wurde definiert als symptomatisches COVID-19, das ein positives RT-PCR-Ergebnis und mindestens 2 systemische Symptome oder 1 respiratorisches Symptom erforderte. Erfasst wurden Fälle, die ab Tag 14 nach der zweiten Dosis auftraten.

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



### *Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis 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 einem Per-Protokoll-Immunogenitäts-Set 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: 0,94; 1,24). 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 Ansprechrate > -10 %) wurden erfüllt.

### *Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis 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 Immunantwort nach der Auffrischungsdosis (Tag 29) mit der Immunantwort verglichen wurde, die nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung (Tag 57) bei jungen Erwachsenen (18 Jahre bis 25 Jahre) in der Erwachsenenstudie erzielt wurde. Die Wirksamkeit der 50-Mikrogramm-Spikevax-Auffrischungsdosis wird abgeleitet, wenn die Immunantworten 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 einzelne Auffrischungsimpfung 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  $\geq 18$  bis  $\leq 25$  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 GMC nach der Auffrischungsdosis für Jugendliche an Tag 29 im Vergleich zu jungen Erwachsenen an Tag 57: 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 das Kriterium 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); Tag 29 nach der Auffrischungsdosis war das GMC 7 172,0 (95%-KI: 6 610,4; 7 781,4). An Tag 29 nach der Auffrischungsdosis stieg der GMC-Wert im Vergleich zum GMC-Wert vor der Auffrischungsdosis um das 18-fache, was die Wirksamkeit der Auffrischungsdosis bei Jugendlichen belegt. 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 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 (Original) bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren (NCT04796896). Kinder mit einer anamnestisch bekannten SARS-CoV-2-Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 4 011 Teilnehmer im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten entweder 2 Dosen Spikevax (Original) oder Kochsalzlösung (Placebo) im Abstand von 1 Monat.

Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse zur Beurteilung bestätigter COVID-19-Fälle, die bis zum Stichtag am 10. November 2021 aufgetreten waren, wurde im Per-Protokoll-Set mit 3 497 Teilnehmern durchgeführt, die zwei Dosen (0,25 ml in Monat 0 und 1) Spikevax (Original) (n = 2 644) oder Placebo (n = 853) erhielten und einen negativen SARS-CoV-2-Ausgangsimmunstatus aufwiesen. Hinsichtlich der demographischen Daten bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Teilnehmern, die Spikevax (Original) erhielten, und denjenigen, die Placebo erhielten.

COVID-19 wurde definiert als symptomatisches COVID-19, das ein positives RT-PCR-Ergebnis und mindestens 2 systemische Symptome oder 1 respiratorisches Symptom erforderte. Erfasst wurden Fälle, die ab Tag 14 nach der zweiten Dosis auftraten.

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

#### *Immunogenität bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren*

Bei einer Untergruppe von Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren (n = 319) in der pädiatrischen Studie und bei Teilnehmern im Alter von 18 Jahren bis 25 Jahren (n = 295) in der Erwachsenenstudie 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 Studienbeginn kein immunologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vor. Das GMR der neutralisierenden Antikörpertiter bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren im Vergleich zu den 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 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 (geometrische mittlere Konzentration [GMC] der neutralisierenden Antikörper [nAb] und Seroresponse-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 bis 25 Jahre) in der zulassungsrelevanten Wirksamkeitsstudie für Erwachsene gemessen wurden, erfüllen.

In einer unverblindeten Phase dieser Studie erhielten Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren eine einzelne 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 die GMC an Tag 29 nach 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 im Per-Protokoll-Immunogenitäts-Set 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 GMC an Tag 29 nach der Auffrischungsdosis im Vergleich zur GMC bei jungen Erwachsenen an Tag 57 betrug 4,2 (95%-KI: 3,5; 5,0) und erfüllte damit das Kriterium 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 das Kriterium 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 Immunantwort, die innerhalb von 4 Wochen nach der Auffrischungsimpfung zu beobachten war, ist ein Nachweis für die solide Vorbereitung des Immunsystems, 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 11 Jahren*

Zu Beginn der Studie (Baseline) und an Tag 57 gewonnene Serumproben des Per-Protokoll-Immunogenitäts-Sets (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 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-Ausgangsstatus aufwiesen (als Wirksamkeits-Per-Protokoll-Set bezeichnet). Zwischen den Teilnehmern, die Spikevax erhielten, und denen, die Placebo erhielten, gab es keine nennenswerten demographischen 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 beim Wirksamkeits-Per-Protokoll-Set 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 diesem Teil-2-per-Protokoll-Immunogenitäts-Set (n = 264; 25 Mikrogramm) mit denen junger Erwachsener (n = 295; 100 Mikrogramm) ein GMR von 1,014 (95%-KI: 0,881; 1,167), was die Erfolgskriterien für Nicht-Unterlegenheit erfüllt (d. h. untere Grenze des 95%-KI für GMR  $\geq$  0,67;

Punktschätzung  $\geq 0,8$ ). Der GMFR von Studienbeginn bis Tag 57 betrug bei diesen Kindern 183,3 (95%-KI: 164,03; 204,91). Der Unterschied in den Seroreponse-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 des 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 diesem Teil-2-per-Protokoll-Immunogenitäts-Set (n = 230; 25 Mikrogramm) mit denen junger Erwachsener (n = 295; 100 Mikrogramm) ein GMR von 1,280 (95%-KI: 1,115; 1,470), was die Erfolgskriterien für Nicht-Unterlegenheit erfüllt (d. h. untere Grenze des 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 das Erfolgskriterium für die Nicht-Unterlegenheit (untere Grenze des 95%-KI für die Differenz der Seroreponse-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 Monaten bis 23 Monaten geschlossen werden kann (Tabellen 6 und 7).

**Tabelle 6: Zusammenfassung des geometrischen mittleren Konzentrationsverhältnisses und der Seroreponse-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) <sup>a</sup>	Nicht- Unterlegen- heitsziel erreicht (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 Neutralisations- test <sup>c</sup>	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
		<b>Seroreponse % (95%- KI)<sup>d</sup></b>	<b>Seroreponse % (95%- KI)<sup>d</sup></b>	<b>Differenz in der Seroreponse -Rate in % (95%-KI)<sup>e</sup></b>	
		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 ohne fehlende 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 Bestimmungsgrenze (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 Differenzen 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 Seroreponse-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 Der Unterschied in der Seroresponse-Rate (95%-KI) wurde anhand der Konfidenzgrenzen von Mietтинен-Nurminen (Score) berechnet.

**Tabelle 7: 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) <sup>a</sup>	Nichtunterlegenheitsziel erreicht (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 Neutralisations-test <sup>c</sup>	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) <sup>d</sup>	Seroresponse % (95%-KI) <sup>d</sup>	Differenz in der Seroresponse-Rate in % (95%-KI) <sup>e</sup>	
		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 ohne fehlende 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 Bestimmungsgrenze (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 Differenzen 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%-KI für die Seroresponse wird nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

e Der Unterschied in der Seroresponse-Rate (95%-KI) wurde anhand der Konfidenzgrenzen von Mietтинен-Nurminen (Score) berechnet.

### Ältere Personen

Spikevax (Original) wurde bei Personen ab 6 Monaten, darunter 3 768 Probanden im Alter ab 65 Jahren, untersucht. Die Wirksamkeit von Spikevax (Original) bei älteren Probanden (≥ 65 Jahre) war mit der Wirksamkeit bei jüngeren erwachsenen Probanden (18–64 Jahre) konsistent.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Spikevax (Original) eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien 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 (Original) für den Menschen enthalten ist: 28 und 14 Tage vor der Paarung sowie an den Gestationstagen 1 und 13. Bei den Muttertieren traten in dem vor der Paarung beginnenden und bis zum Ende der Studie an Laktationstag 21 reichenden Zeitraum Antikörperantworten (SARS-CoV 2-Antikörper) auf; diese zeigten sich auch bei den Föten und den Nachkommen. Es traten keine impfstoffbedingten Nebenwirkungen in Bezug auf die Fertilität der Weibchen, die Trächtigkeit, die embryonale oder fötale Entwicklung, die Entwicklung der Nachkommenschaft oder die postnatale Entwicklung auf. Zum Übergang des Spikevax-(Original)-Impfstoffs in die Plazenta oder die Ausscheidung in die Muttermilch liegen keine Daten vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

SM-102 (Heptadecan-9-yl-8-((2-hydroxyethyl)-(6-oxo-6-(undecyloxy)-hexyl)-amino)-octanoat)  
Cholesterin  
1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC)  
1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglykol-2000 (DMG-PEG2000)  
Trometamol  
Trometamolhydrochlorid  
Essigsäure  
Natriumacetat-Trihydrat

Saccharose  
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

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

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Mehrdosen-Durchstechflasche (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/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 wurde auch für ungeöffnete Impfstoff-Durchstechflaschen nachgewiesen, wenn sie 12 Monate lang bei -50 °C bis -15 °C aufbewahrt werden, **sofern die ungeöffnete Durchstechflasche 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.

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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml Injektionsdispersion)

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung ist nach dem erstmaligen Durchstechen des Stopfens für 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.

Ungeöffnete Einzeldosis-Durchstechflasche (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion)

9 Monate bei -50 °C bis -15 °C.

Innerhalb dieses Zeitraums von 9 Monaten können Einzeldosis-Durchstechflaschen 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 Einzeldosis-Durchstechflaschen bis zu 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C transportiert werden (siehe Abschnitt 6.4).

Die chemische und physikalische Stabilität wurde auch für ungeöffnete Einzeldosis-Durchstechflaschen nachgewiesen, wenn sie 12 Monate lang bei -50 °C bis -15 °C aufbewahrt werden, **sofern die Einzeldosis-Durchstechflasche 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.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht wieder eingefroren werden.

Nach Entnahme aus der Kühlung können Einzeldosis-Durchstechflaschen bis zu 24 Stunden bei 8 °C bis 25 °C aufbewahrt werden.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5  
25 Mikrogramm/25 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 im Kühlschrank vor Licht geschützt bei 2 °C bis 8 °C gekühlt für maximal 30 Tage aufbewahrt 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.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht wieder eingefroren werden.

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

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml  
Injektionsdispersion (Mehrdosen-Durchstechflaschen)

Im Gefrierschrank lagern bei -50 °C bis -15 °C.

Die 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion  
(Einzeldosis-Durchstechflaschen)

Im Gefrierschrank lagern bei -50 °C bis -15 °C.

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

Die Lagerungsbedingungen nach dem Auftauen sind in Abschnitt 6.3 beschrieben.

*Transport der aufgetauten Einzeldosis-Durchstechflasche 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 Einzeldosis-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



Einzel dosis-Durchstechflaschen nicht wieder eingefroren werden und bis zum Gebrauch bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

Im Gefrierschrank lagern bei -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 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 Fertigspritzen 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 dem Transport im flüssigen Zustand bei 2 °C bis 8 °C sollten die Fertigspritzen nicht wieder eingefroren werden und bis zum Gebrauch bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml Injektionsdispersion (Mehrdosen-Durchstechflaschen)

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

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

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion (Einzel dosis-Durchstechflaschen)

0,5 ml Dispersion in einer Einzel dosis-Durchstechflasche (Typ-1-Glas oder Typ 1 entsprechendes Glas) mit einem Stopfen (Chlorbutyl-Kautschuk) und einer blauen Flip-off-Kunststoffkappe mit Verschluss (Aluminiumverschluss).

Packungsgröße: 10 Einzel dosis-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 0,5 ml.

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

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

### **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.

#### Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 Mikrogramm/50 Mikrogramm)/ml Injektionsdispersion (Mehrdosen-Durchstechflaschen)

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 blaue Flip-off-Kappe hat und der Produktname Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lautet. Wenn die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kunststoffkappe hat und der Produktname Spikevax 0,1 mg/ml oder Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lautet, lesen Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diese Formulierung.

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

Jede Mehrdosen-Durchstechflasche enthält mehr Impfstoff („Überfüllung“), um sicherzustellen, dass je nach Alter des Impflings 5 Dosen zu 0,5 ml oder maximal 10 Dosen zu 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 die Durchstechflasche 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 Minuten **Maximale Zeit**  
in Kühlschrank (2 °C bis 8 °C)  
bestehend aus 1 Minute Vorverweilzeit
- 24 Stunden **Maximale Zeit**  
Kühle Lagerung in  
Kühlschrank (2 °C bis 8 °C)
- 14 Stunden **Maximale Zeit**  
in Kühlschrank (2 °C bis 8 °C)  
bestehend aus 1 Minute Vorverweilzeit
- 24 Stunden **Maximale Zeit**  
Kühle Lagerung bis zu  
Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C)



**Nach Aufziehen der ersten Dosis**

**Maximale Zeiten**

- 19 Stunden **Maximale Zeit**  
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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion (Einzeldosis-Durchstechflaschen)

Der Impfstoff ist nach dem Auftauen gebrauchsfertig.

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

Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kappe hat und der Produktname Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lautet. Wenn die Durchstechflasche eine blaue Flip-off-Kappe hat und der Produktname Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 lautet, lesen Sie bitte die Zusammenfassung der Produktmerkmale für diese Formulierung.

Tauen Sie jede Einzeldosis-Durchstechflasche vor der Verwendung gemäß den nachstehenden Anweisungen auf. Jede der Einzeldosis-Durchstechflaschen oder der Karton mit 10 Durchstechflaschen kann entweder im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (Tabelle 9) aufgetaut werden.

**Tabelle 9: Anweisungen zum Auftauen von Einzeldosis-Durchstechflaschen und Kartons 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
Einzeldosis-Durchstechflasche	2 °C – 8 °C	45 Minuten	15 °C – 25 °C	15 Minuten
Karton	2 °C – 8 °C	1 Stunde und 45 Minuten	15 °C – 25 °C	45 Minuten

Wenn die Durchstechflaschen bei 2 °C bis 8 °C aufgetaut werden, sollte jede Durchstechflasche vor der Verabreichung bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) etwa 15 Minuten lang ruhen.

#### Verabreichung

Der Impfstoff muss intramuskulär verabreicht werden. Die bevorzugte Stelle ist der Deltamuskel des Oberarms. Dieser Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

## Verabreichung

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

**Jede Dosis vor der Injektion visuell prüfen:**

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

Volumen der Spritze kontrollieren

Der Impfstoff kann weiße oder durchscheinende produktbezogene Partikel enthalten.

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



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 Mikrogramm/25 Mikrogramm Injektionsdispersion in einer Fertigspritze

Den Inhalt der Fertigspritze nicht schütteln oder verdünnen.

Jede Fertigspritze ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt. Der Impfstoff ist nach dem Auftauengebrauchsfertig.

Aus jeder Fertigspritze kann eine (1) Dosis von 0,5 ml verabreicht werden.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 wird in einer Einzeldosis-Fertigspritze (ohne Nadel) geliefert, die 0,5 ml (25 Mikrogramm Elasmomeran und 25 Mikrogramm Davesomeran) mRNA enthält und vor der Verabreichung aufgetaut werden muss.

Tauen Sie jede Fertigspritze vor der Verwendung gemäß den nachstehenden Anweisungen auf. Die Fertigspritzen können in den Blisterpackungen (jede Blisterpackung enthält 2 Fertigspritzen) oder im Karton selbst aufgetaut werden, entweder im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Anweisungen zum Auftauen von Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 Fertigspritzen und Kartons vor dem Gebrauch**

Präsentation	Anweisungen für das Auftauen und Dauer			
	Auftau-temperatur (in einem Kühlschrank) (°C)	Dauer des Auftauens (Minuten)	Auftau-temperatur (bei Raumtemperatur) (°C)	Dauer des Auftauens (Minuten)
Fertigspritze	2 °C – 8 °C	55	15 °C – 25 °C	45
Karton	2 °C – 8 °C	155	15 °C – 25 °C	140

Vergewissern Sie sich, dass der Produktname der Fertigspritze Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 lautet. Wenn der Produktname Spikevax 50 Mikrogramm oder Spikevax bivalent

Original/Omicron BA.1 lautet, lesen Sie bitte die Zusammenfassung der Produktmerkmale für diese Formulierung.

*Hinweise zur Handhabung der Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 Fertigspritzen*

- Jede Fertigspritze vor der Verabreichung 15 Minuten lang bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) ruhen lassen.
- Nicht schütteln.
- Die Fertigspritze sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ist eine weiße bis cremefarbene Dispersion. Sie kann weiße oder durchscheinende produktbezogene Partikel enthalten. Nicht verabreichen, wenn der Impfstoff verfärbt ist oder andere Partikel enthält.
- In den Kartons der Fertigspritzen sind keine Nadeln enthalten.
- Eine sterile Nadel der geeigneten Größe für die intramuskuläre Injektion verwenden (21-Gauge-Nadel oder dünner).
- Die Verschlusskappe von der Spritze entfernen, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen.
- Die Nadel anbringen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis sie fest auf der Spritze sitzt.
- Die Kappe der Nadel entfernen, wenn Sie zur Verabreichung bereit sind.
- Die gesamte Dosis intramuskulär verabreichen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/20/1507/006  
EU/1/20/1507/009  
EU/1/20/1507/010

**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**

09/2023

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