

▼ 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.

Spikevax XBB.1.5

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

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Konzentration	Präsentation	Dosierung	Konzentration der Dispersion zur Injektion
0.10 mg / ml	Fertigspritze	1 Dosis à 0,5 ml Nur zum einmaligen Gebrauch.	Eine Dosis (0,5 ml) enthält 50 µg Andusomeran einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).
	Mehrfachdosis-Durchstechflasche à 2,5 ml (blaue Flip-off-Kunststoffkappe)	5 Dosen à 0,5 ml	
	Einzel dosis-Durchstechflasche à 0,5 ml (blaue Flip-off-Kunststoffkappe)	1 Dosis à 0,5 ml Nur zum einmaligen Gebrauch	

Andusomeran 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 (XBB.1.5) kodiert. Die mRNA ist in Lipid-Nanopartikel eingebettet.

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 0,017 mg Natrium.

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 Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 0,5 ml Dispersion.

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Dispersion.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 50 µg Andusomeran, einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Spikevax XBB.1.5 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 sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Dosierung/Anwendung

Spikevax XBB.1.5 ist durch geschulte medizinische Fachpersonen zu verabreichen.

Die Fertigspritze ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Mehrfachdosis-Durchstechflasche mit Spikevax XBB.1.5 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 XBB.1.5 ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Aus jeder Durchstechflasche kann maximal 1 Dosis à 0,5 ml (0,5 ml Durchstechflasche) entnommen werden.

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

Impfung

Alter	Dosierung	Zusätzliche Empfehlungen
-------	-----------	--------------------------

Personen ab 18 Jahren mit oder ohne vorhergehende Impfung	Eine Dosis à 0.5 ml, intramuskulär verabreicht.	Spikevax XBB.1.5 sollte mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis eines COVID-19 Impfstoffs verabreicht werden.
Personen ab 65 Jahren	Eine Dosis à 0.5 ml, intramuskulär verabreicht.	Eine weitere Dosis kann im Abstand von mindestens 3 Monaten nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs verabreicht werden.
Immungeschwächte Personen ab 18 Jahren, mit oder ohne vorhergehende Impfung	Eine Dosis à 0.5 ml, intramuskulär verabreicht.	Eine oder mehrere weitere Dosen können schwer immungeschwächten Personen mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eines COVID 19-Impfstoffs nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals unter Berücksichtigung der klinischen Umstände der Person, verabreicht werden.

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 XBB.1.5 bei Personen unter 18 Jahren wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen dazu keine Daten vor.

Spikevax XBB.1.5 ist bei Personen unter 18 Jahren nicht indiziert.

Art der Anwendung

Spikevax XBB.1.5 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 XBB.1.5 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 XBB.1.5 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 besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Die meisten Fälle wurden bei jüngeren Männern im Alter von 18 bis 24 Jahren berichtet und traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf. Diese Ereignisse wurden nach der zweiten Dosis häufiger als nach der ersten Dosis und nach nachfolgenden Dosen weniger häufig beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Die verfügbaren Daten zeigen, dass die meisten Fälle typischerweise mild verlaufen und die Betroffenen sich nach Standardbehandlung und Bettruhe meist innerhalb kurzer Zeit erholen. In einigen Fällen war eine Intensivbehandlung erforderlich. Sehr selten wurden Ereignisse mit tödlichem Ausgang berichtet, obwohl keine Kausalität nachgewiesen wurde. Nach der Zulassung erhobene Daten deuten zudem darauf hin, dass die Myokarditis und

Perikarditis nach der Impfung im Allgemeinen von kürzerer Dauer ist und weniger schwer verläuft als die infektiöse Myokarditis oder Perikarditis. Über mögliche Langzeitfolgen liegen noch keine Informationen vor.

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 und Immunogenität des Impfstoffs wurden bei immungeschwächten Personen, einschliesslich Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, untersucht und können bei diesen Personen geringer sein (siehe «Unerwünschte Wirkungen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

Die Empfehlung, bei schwer immungeschwächten Personen eine weitere Dosis in Betracht zu ziehen (siehe «Dosierung/Anwendung»), beruht auf serologischen Nachweisen bei Patienten, die nach solider Organtransplantation immungeschwächt sind (siehe «Unerwünschte Wirkungen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

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.

Kapillarlecksyndrom-Wiederausbrüche ("Flare-ups")

In den ersten Tagen nach der Impfung mit Spikevax (Original) wurden einige wenige Fälle von Wiederausbrüchen ("Flare-Ups") des Kapillarlecksyndroms (Capillary-Leak-Syndrome, CLS)

berichtet. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten auf die Anzeichen und Symptome von CLS achten, um solche Wiederausbrüche 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.

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

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Spikevax XBB.1.5 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 XBB.1.5 mit anderen Impfstoffen vor.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Spikevax XBB.1.5 bei schwangeren Frauen durchgeführt. Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Spikevax XBB.1.5 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 XBB.1.5 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 XBB.1.5 bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen im Zusammenhang mit der Anwendung von Spikevax XBB.1.5 vor.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Spikevax XBB.1.5 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.

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 18 Jahren

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Lymphadenopathie*
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaxie
	Nicht bekannt	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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Akute und verzögerte Urtikaria
	Nicht bekannt	Erythema Multiforme Mechanische Urtikaria Chronische Urtikaria

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****
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Menstruationsstörungen*****

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

*** 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.

***** Fälle aus dem Postmarketing. Die meisten Fälle von starken Menstruationsblutungen wurden als nicht schwerwiegend und von vorübergehender Natur berichtet.

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.

Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 (Auffrischimpfung)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer bivalenten Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 werden in einer laufenden, unverblindeten Studie der Phase II/III bei Teilnehmern ab 18 Jahren (mRNA-1273-P205) beurteilt. In dieser Studie erhielten 511 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg) und 376 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit Spikevax original (monovalent, 50 µg).

Die Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 zeigte ein Reaktogenitätsprofil, das dem der Auffrischimpfung mit dem Spikevax originalen Booster als zweite Auffrischimpfung ähnelte. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen nach der Impfung mit Spikevax Bivalent Original /

Omicron BA.4-5 war ebenfalls ähnlich oder niedriger 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. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen schien bei Teilnehmern mit vorheriger SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Teilnehmern ohne Infektion vor Erhalt der Auffrischimpfung nicht erhöht zu sein.

Spikevax XBB.1.5 (Auffrischimpfung)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer Auffrischimpfung mit Spikevax XBB.1.5 wird in einer laufenden, unverblindeten Studie der Phase II/III bei Erwachsenen beurteilt (mRNA-1273-P205, Part J). In dieser Studie erhielten 50 Teilnehmer eine Auffrischimpfung mit Spikevax XBB.1.5 (50 µg) und 51 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit einem bivalenten Prüfimpfstoff (XBB.1.5 / Omicron BA.4-5, 50 µg)

Das Reaktogenitätsprofil der Spikevax XBB.1.5 Impfung war gleich wie bei einer Impfung mit Spikevax (Original) oder Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5. In der Zwischenanalyse gab es keine lokalen oder systemischen Reaktionen vom Grad 4 und keine tödlichen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für beide Impfstoffgruppen betrug in dieser Zwischenanalyse 20 Tage (Bereich von 20 bis 22 Tagen mit Datenstichtag 16. Mai 2023).

Spikevax (Original) bei Empfängern solider Organtransplantationen

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax (Original) wurden in einer zweiteiligen offenen Phase-3b-Studie bei erwachsenen Empfängern von soliden Organtransplantationen (SOT), darunter Nieren- und Lebertransplantationen, beurteilt (mRNA-1273-P304). Die in dieser Studie verabreichte Dosis von 100 Mikrogramm (0,5 ml) war die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zugelassene Dosis.

In Teil A erhielten 128 SOT-Empfänger eine dritte Dosis Spikevax (Original). In Teil B erhielten 159 SOT-Empfänger mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine Auffrischungsdosis (vierte Dosis bei mRNA-Impfstoffen und dritte Dosis bei Nicht-mRNA-Impfstoffen).

Spikevax (Original) als Grundimmunisierung mit drei Dosen und einer vierten Auffrischungsdosis war bei SOT-Empfängern gut verträglich mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Die Reaktogenität entsprach dem bekannten Profil von Spikevax (Original). Es wurden keine unerwarteten Sicherheitsbefunde 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 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

J07BN01

Wirkungsmechanismus

Spikevax XBB.1.5 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.

Die Nukleosid-modifizierte mRNA in Spikevax XBB.1.5 (Andusomeran) ist in Lipidpartikeln formuliert, die den Transport der für Nukleosid-modifizierten mRNA in Wirtszellen ermöglichen, um die Expression des SARS-CoV-2 S Antigens zu ermöglichen. Der Impfstoff löst eine Immunantwort auf das S-Antigen aus, das vor COVID-19 schützt.

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)*
	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 (≥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 %).

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 Empfängern solider Organtransplantationen

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax (Original) wurden in einer zweiteiligen offenen Phase-3b-Studie bei erwachsenen Empfängern von soliden Organtransplantationen (SOT), darunter Nieren- und Lebertransplantationen, beurteilt (mRNA-1273-P304). Die in dieser Studie verabreichte Dosis von 100 Mikrogramm (0,5 ml) war die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zugelassene Dosis.

In Teil A erhielten 128 SOT-Empfänger eine dritte Dosis Spikevax (Original). In Teil B erhielten 159 SOT-Empfänger mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine Auffrischungsdosis.

Die Immunogenität wurde in der Studie durch Messung neutralisierender Antikörper gegen Pseudoviren, die den ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm (D614G) exprimierten, 1 Monat nach der zweiten Dosis, der dritten Dosis und der Auffrischungsdosis sowie bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis in Teil A und bis zu 6 Monate nach der Auffrischungsdosis in Teil B beurteilt.

Drei Dosen Spikevax (Original) induzierten erhöhte Titer neutralisierender Antikörper verglichen mit den Titern vor Dosis 1 und nach Dosis 2. Von den SOT-Teilnehmern, die drei Dosen erhalten hatten, erreichte ein höherer Anteil ein serologisches Ansprechen als von den Teilnehmern, die zwei Dosen erhalten hatten. Die Titer von neutralisierenden Antikörpern, die bei Teilnehmern mit Lebertransplantationen nach drei Dosen beobachtet wurden, waren vergleichbar mit dem Ansprechen, das nach zwei Dosen bei den immunkompetenten erwachsenen Teilnehmern mit

negativem SARS-CoV-2-Ausgangstatus in dieser Studie und in der Studie P301 beobachtet wurde. Die neutralisierenden Antikörperreaktionen blieben nach der dritten Dosis bei Teilnehmern mit Nierentransplantationen numerisch niedriger als bei Teilnehmern mit Lebertransplantationen. Die neutralisierenden Antikörpertiter, die einen Monat nach der dritten Dosis beobachtet wurden, hielten bis zu sechs Monate an, wobei die Antikörpertiter verglichen mit dem Ausgangswert 26-fach höher waren und die serologische Ansprechrate 67 % betrug.

Eine vierte Dosis (Auffrischungsdosis) Spikevax (Original) verstärkte die neutralisierende Antikörperreaktion bei SOT-Teilnehmern verglichen mit den Werten nach der dritten Dosis, unabhängig von der Art der erhaltenen vorherigen Impfstoffe [mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 oder eine mRNA-haltige Kombination]; allerdings hatten Teilnehmer mit Nierentransplantationen numerisch niedrigere neutralisierende Antikörperreaktionen als Teilnehmer mit Lebertransplantationen.

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 (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 Auffrischdosis 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 betrug 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 betrug 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).

Immunogenität bei Personen ab 18 Jahren nach Erhalt der bivalenten Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 µg/25 µg)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität einer bivalenten Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 werden in einer laufenden, unverblindeten Studie der Phase II/III bei Teilnehmern ab 18 Jahren (mRNA-1273-P205) beurteilt. In dieser Studie erhielten 511 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 µg) und 376 Teilnehmer die Auffrischimpfung mit Spikevax original (monovalent, 50 µg).

In der Studie P205 Part H wurden die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 bei Verabreichung als zweite Auffrischimpfung an Erwachsene beurteilt, die zuvor zwei Dosen Spikevax original (monovalent, 100 µg) als Grundimmunisierung und eine erste Auffrischimpfung mit Spikevax original (monovalent, 50 µg) erhalten hatten. In der Studie P205 Part F erhielten die Studienteilnehmer Spikevax Original (monovalent, 50 µg) als zweite Auffrischimpfung, wobei die Gruppe in Part F als studieninterne, nicht-gleichzeitige Vergleichsgruppe zu der mit Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 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 BA.4-5 und Spikevax original (monovalent) 87.9 (72.2, 107.1) bzw. 2324.6 (1921.2, 2812.7). Das GMR am Tag 29 von Spikevax Bivalent Original / Omicron BA.4-5 im Vergleich zur Auffrischimpfung mit Spikevax original (monovalent, 50 µg) betrug 6.29 (5.27, 7.51) und erfüllte das vorab festgelegte Kriterium für die Überlegenheit (untere Grenze des of KI >1).

Die geschätzten neutralisierenden Antikörper-GMTs (95 % KI) gegen Omicron BA.4/BA.5, adjustiert für Titer vor der Auffrischimpfung und Altersgruppe, betragen 2747,3 (2399,2; 3145,9) und 436,7 (389,1; 490,0) 28 Tage nach der Auffrischimpfung mit Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 bzw. Spikevax original (monovalent, 50 µg). Der GMR (95 % KI) betrug 6,29 (5,27; 7,51), was das vorab festgelegte Kriterium für Nicht-Unterlegenheit erfüllte (untere Grenze des KI > 0,667).

Immunogenität bei Personen ab 18 Jahren nach Erhalt der Impfung mit Spikevax XBB.1.5 (0.5 ml, 50 µg) im Vergleich zu einem bivalenten Prüfpfimpfstoff XBB.1.5 / BA.4-5 (0.5 ml, 25 µg / 25 µg)

Die Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität von Spikevax XBB.1.5 (50 µg mRNA des Omicron XBB.1.5 Spike-Proteins) und ein bivalenter Impfstoff, der die gleiche Menge mRNA des Omicron XBB.1.5 und Omicron BA.4-5 Spike-Proteins enthielt (25 µg XBB.1.5 / 25 µg BA.4-5) wird in einer laufenden, unverblindeten Studie der Phase II/III bei Teilnehmern ab 18 Jahren beurteilt. In dieser Studie erhielten 50 Teilnehmer Spikevax XBB.1.5 und 51 Teilnehmer den bivalenten Prüfpfimpfstoff XBB.1.5 / BA.4-5 (mRNA-1273-P205 Part J). Die beiden Gruppen wurden im Open-Label-Verfahren 1:1 randomisiert. Die Impfstoffe wurden als fünfte Dosis an erwachsene Studienteilnehmer verabreicht, die zuvor eine Zwei-Dosen-Grundimmunisierung eines beliebigen mRNA-COVID-19-Impfstoffs, eine Auffrischungsdosis eines beliebigen mRNA-COVID-19-Impfstoffs und eine Auffrischungsdosis eines beliebigen mRNA-bivalenten Original/Omicron BA .4-5-Impfstoff erhalten hatten. Spikevax XBB.1.5 und der bivalente Prüfpfimpfstoff XBB.1.5 / BA.4-5 lösten an Tag 15 starke neutralisierende Reaktionen gegen XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4-5, BQ.1.1 und D614G aus.

In der Immunogenitätsgruppe gemäss Protokoll, die alle Teilnehmer mit und ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion umfasst (N=49 für Spikevax XBB.1.5 und N=50 für bivalent XBB.1.5 / BA.4-5 Gruppen), betrug die GMFR an Tag 15 (95% CI) für Spikevax XBB.1.5 und bivalent XBB.1.5 / BA.4-5 16,7 (12,8, 21,7) bzw. 11,6 (8,7, 15,4) gegen XBB.1.5 und 6,3 (4,8, 8,2) bzw. 5,3 (3,9, 7,1) gegen BA.4-5. Für Varianten, die nicht in den Impfstoffen enthalten waren, betrug die GMFR am Tag 15 (95% CI) für Spikevax XBB.1.5 und den bivalenten Prüfimpfstoff XBB.1.5 / BA.4-5 11,4 (8,5, 15,4) und 9,3 (7,0, 12,3) gegen XBB.1.16; 5,8 (4,7, 7,3) und 6,1 (4,6, 7,9) gegen BQ.1.1 und 2,8 (2,2, 3,5) und 2,3 (1,9, 2,8) gegen D614G.

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 Durchstechflasche

Der ungeöffnete Impfstoff Spikevax XBB.1.5 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 3 Monate über das aufgedruckte «EXP» hinaus 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 innerhalb des «EXP»).

Haltbarkeit nach Anbruch (Mehrfachdosis-Durchstechflaschen)

Die Mehrfachdosis-Durchstechflasche mit Spikevax XBB.1.5 kann nach der ersten Punktion max. 6 Stunden bei 2°C bis 25°C aufbewahrt werden.

Fertigspritzen

Die Spikevax XBB.1.5 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

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

Nicht unter -50°C lagern.

Spikevax XBB.1.5 Durchstechflasche 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 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 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 XBB.1.5 in flüssigem Zustand bei 2°C bis 8°C dürfen die Durchstechflaschen nicht wieder eingefroren werden und müssen bis zur Verwendung bei 2°C bis 8°C gelagert werden.

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

Wenn ein Transport bei -50°C bis -15°C nicht möglich ist, unterstützen die verfügbaren Daten den Transport einer oder mehrerer Fertigspritzen mit Impfstoff in flüssigem Zustand 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 XBB.1.5 in flüssigem Zustand bei 2°C bis 8°C dürfen die Fertigspritzen nicht wieder eingefroren werden und müssen bis zur Verwendung bei 2°C bis 8°C gelagert werden.

Hinweise für die Handhabung

Spikevax XBB.1.5 ist eine weisse bis cremefarbene Dispersion. Der Impfstoff kann weisse oder durchsichtige produktbedingte Partikel enthalten. Die Durchstechflaschen/ Fertigspritzen mit Spikevax XBB.1.5 vor der Anwendung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbungen inspizieren. Wenn Fremdpartikel oder Verfärbungen vorhanden sind, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Fertigspritzen

Den Inhalt der Fertigspritze nicht schütteln oder verdünnen.

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

Vergewissern Sie sich, dass der Produktname der Fertigspritze Spikevax XBB.1.5 lautet.

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

Spikevax XBB.1.5 wird in einer Einzeldosis-Fertigspritze (ohne Nadel) geliefert, die 0,5 ml (50 Mikrogramm Andusomeran) 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 oder im Karton selbst aufgetaut werden, entweder im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur ([Tabelle](#)).

Tabelle 4. Anweisungen zum Auftauen von Spikevax XBB.1.5 Fertigspritzen 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
Fertigspritze	2 °C – 8 °C	55 Min.	15 °C – 25 °C	45 Min.
Karton	2 °C – 8 °C	155 Min.	15 °C – 25 °C	140 Min.

Hinweise zur Handhabung der Spikevax XBB.1.5 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 XBB.1.5 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).
- Entfernen Sie die Verschlusskappe aufrecht, indem Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen, bis sich die Verschlusskappe löst. Entfernen Sie die Verschlusskappe mit einer langsamen, gleichmässigen Bewegung. Vermeiden Sie es, die Verschlusskappe beim Drehen zu ziehen.
- 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.

Spikevax XBB.1.5 Mehrfachdosis-Durchstechflasche (2.5 ml)

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 XBB.1.5 lautet.

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

Jede Mehrdosen-Durchstechflasche enthält mehr Impfstoff („Überfüllung“), um sicherzustellen, dass 5 Dosen zu 0,5 ml entnommen werden können.

Tauen Sie jede Mehrdosen-Durchstechflasche vor der Verwendung gemäss den nachstehenden Anweisungen auf (Tabelle 5). Wenn die Durchstechflasche im Kühlschrank aufgetaut wird, lassen Sie die Durchstechflasche vor der Verabreichung 15 Minuten bei Raumtemperatur ruhen.

Tabelle 5. 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

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.

Spikevax XBB.1.5 Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml)

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 XBB.1.5 lautet.

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](#)) aufgetaut werden.

Tabelle 6. Anweisungen zum Auftauen von Einzeldosis-Durchstechflaschen und Kartons vor dem Gebrauch

Präsentation	Anweisungen für das Auftauen und Dauer			
	Auftau-temperatur (im 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.

Aufgetaute Durchstechflaschen und gefüllte Spritzen können bei Tageslicht gehandhabt werden.

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

69465 (Swissmedic) Spikevax XBB.1.5 Fertigspritze

69484 (Swissmedic) Spikevax XBB.1.5 Mehrfachdosis-Durchstechflasche 2.5 ml oder Einfachdosis-Durchstechflasche 0.5 ml

Packungen

Fertigspritzen

Packungsgrösse:

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

1 Fertigspritze. Eine Fertigspritze enthält eine Dosis à 0.5 ml.

Spikevax XBB.1.5, Fertigspritze wird in einer Fertigspritze (Polymer) mit Kolbenstopfen (beschichteter Brombutylkautschuk) und einer Spritzenkappe (Brombutylkautschuk), ohne Nadel geliefert.

Mehrfachdosis-Durchstechflasche

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

Spikevax XBB.1.5 wird in 10-ml- Durchstechflaschen Typ I (oder gleichwertig zu Typ I) mit 20 mm Fluro-Tec-beschichteten Chlorbutyl-Elastomerstopfen und einer Flip-off-Kunststoffkappe (blau) mit Aluminiumdichtung geliefert.

Einzeldosis-Durchstechflasche

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

Spikevax XBB.1.5 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.

ZulassungsinhaberIn

Moderna Switzerland GmbH, Basel

Stand der Information

Juni 2024

Revisions-Historie

Gesuchs ID	Meilenstein	Erstellt am	Änderung	Kürzel
102708999	Initial submission	07.07.2023	Introduction of Spikevax XBB.1.5	XBB.1.5
102708999	Response to Predecision	21.09.2023	Introduction of Spikevax XBB.1.5	XBB.1.5
102715858	Initial submission	23.10.2023	Label update Myocarditis and immunocompromised population	Myocarditis and immunocompromised
102715858	Response to Predecision	11.12.2023	Label update Myocarditis Response to Predecision	Myocarditis update - RtPD

102724802	Initial submission	08.03.2024	Label update transportation information of PFS	PFS transportation
pending	Initial submission	21.06.2024	Label update with signal chronic urticaria	Signal chronic urticaria