

▼ 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 hat befristet zugelassene Indikationen, siehe Rubrik «Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten».

**WICHTIGER WARNHINWEIS zur Anwendung von Spikevax 0,20 mg/ml:**

Die Formulierung in dieser Fachinformation (0,20 mg/ml mit roter Flip-off-Kunststoffkappe) ist für den primären Impfzyklus mit 100 µg Messenger-RNA (Elasomeran) bei Erwachsenen und Jugendlichen sowie für die dritte Impfung von immunsupprimierten Personen (mit 100 µg mRNA) vorgesehen. Für den primären Impfzyklus von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren sowie für die Auffrischungsdosis generell ab 18 Jahre (Booster bis 50 µg) siehe bitte die separate Fachinformation, Spikevax 0,10 mg/ml (andere Formulierung mit anderer Konzentration). Sollte die 0,10 mg/ml nicht verfügbar sein, kann die 0,20 mg/ml auch für Kinder im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren und für die Auffrischungsdosis generell (Booster) verwendet werden.

**Für die Impfung von Babies und Kleinkindern (6 Monate bis <6 Jahre) darf NUR die 0,10 mg/ml Formulierung in Durchstechflaschen verwendet werden. Siehe Fachinformation Spikevax 0,10 mg/ml.**

## **Spikevax 0,20 mg/ml**

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

#### **Zusammensetzung**

##### *Wirkstoffe*

Eine Dosis (0,5 ml) Spikevax 0,20 mg/ml Formulierung des primären Impfzyklus enthält 100 µg Messenger-RNA (mRNA) (Elasomeran).

Eine Dosis (0,25 ml) Spikevax 0,20 mg/ml Formulierung des primären Impfzyklus bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren enthält 50 µg Elasomeran.

Eine Auffrischungsdosis für Erwachsene (Booster, 0,25 ml) Spikevax 0,20 mg/ml Formulierung enthält 50 µg Elasomeran.

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

##### *Hilfsstoffe*

Lipid 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 der 0,20 mg/ml Dispersion enthält 0,033 mg Natrium.

#### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Weisse bis cremefarbene Dispersion zur Injektion (pH 7.0-8.0), 0,20 mg/ml.

Jede Durchstechflasche enthält 5 ml Dispersion.

#### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Befristet zugelassene Indikation:

Spikevax ist für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei besonders gefährdeten Kindern im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren indiziert.

Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung des Gesuches unvollständigen klinischen Datenlage, wird diese Indikation befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist

zwingend an die zeitgerechte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine ordentliche Zulassung überführt werden.

Regulär zugelassene Indikation:

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

Die Anwendung dieses Impfstoffs muss gemäss den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

### **Dosierung/Anwendung**

Spikevax ist durch geschulte medizinische Fachpersonen zu verabreichen.

Die Durchstechflasche mit Spikevax 0,20 mg/ml ist für die Mehrfachanwendung bestimmt. Aus jeder Durchstechflasche können maximal 10 Dosen à 0,5 ml entnommen werden oder maximal 20 Dosen à 0,25 ml.

Für die Anwendung sollen 21-Gauge oder feinere Nadeln verwendet werden.

#### *Übliche Dosierung*

##### *Personen ab 12 Jahren (primärer Impfzyklus)*

Spikevax 0,20 mg/ml ist zweimal in Dosen zu 100 µg (jeweils 0,5 ml) zu verabreichen.

Die zweite Impfung sollte einen Monat nach der ersten erfolgen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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

Spikevax 0,20 mg/ml ist zweimal in Dosen zu 50 µg (jeweils 0,25 ml) zu verabreichen.

Die zweite Impfung sollte einen Monat nach der ersten erfolgen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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

Siehe Fachinformation für Spikevax 0,10 mg/ml Formulierung.

#### *Dritte Dosis*

##### *Personen mit geschwächtem Immunsystem ab 12 Jahren*

Eine dritte Dosis Spikevax 0,20 mg/ml kann Personen mit geschwächtem Immunsystem (als dritte Dosis mit 100 µg mRNA/0,5 ml) mindestens 28 Tage nach der 2. Dosis verabreicht werden. Dies ist auf einer Studie begründet, welche gezeigt hat, dass eine zusätzliche Dosis mRNA-Impfstoff die Fähigkeit zur Bildung von Antikörpern gegen das Virus, das COVID-19 verursacht, bei Organtransplantationspatienten mit geschwächtem Immunsystem erhöht. Obwohl es keine direkten Beweise dafür gibt, dass die Fähigkeit zur Bildung von Antikörpern bei diesen Patienten vor schweren

COVID-19-Erkrankungen schützt, wird davon ausgegangen, dass die zusätzliche Dosis den Schutz zumindest bei einigen Patienten erhöhen könnte.

#### *Auffrischimpfung (Booster)*

Eine Auffrischimpfung (Booster) mit 50 µg mRNA (0,25 ml) Spikevax kann bei Personen ab 18 Jahren sowie bei besonders gefährdeten Personen ab 12 Jahren mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis intramuskulär verabreicht werden.

Nach dem primären Impfszyklus mit Spikevax bieten möglicherweise die Titer neutralisierender Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 einen länger als 6 Monate anhaltenden Schutz vor symptomatischen Covid-19-Erkrankungen.

Die Entscheidung, wann und wem eine Auffrischimpfung (Boosterdosis) Spikevax verabreicht wird, sollte auf den verfügbaren Daten zur Impfstoffwirksamkeit basieren, unter Berücksichtigung der beschränkten Sicherheitsdaten. Zur Abschätzung gehört auch das Risiko für schwere unerwünschte Impferscheinungen (UIE) insbesondere Myokarditis und Perikarditis bei Personen bis 40 Jahren, wobei überwiegend Männer betroffen zu sein scheinen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Booster-Impfung mit Spikevax zur Verhinderung symptomatischer Covid-19-Fälle bei Personen bis zu einem Alter bis 30 Jahren zurzeit ist nicht belegt.

Eine einzelne Auffrischungsdosis Spikevax 0,20 mg/ml (50 µg mRNA, 0,25 ml) kann als heterologe Auffrischungsimpfung nach Abschluss der Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff verabreicht werden. Das Dosierungsintervall für die heterologe Auffrischungsdosis und die Personen, die dafür geeignet sind, sind dieselben.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, welche die erste Dosis Spikevax erhalten haben, sollte die zweite Dosis zum Abschluss der Impfung auch mit Spikevax erfolgen.

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

Eine Patientenkarte mit dem Namen des Impfstoffs, der Chargennummer, dem Datum der zweiten Dosis, dem Datum der Auffrischimpfung und Informationen zur Meldung von Nebenwirkungen sollte dem Patienten ausgehändigt werden.

#### *Ältere Patienten*

In einer laufenden klinischen Phase-III-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Spikevax bei Personen ab 18 Jahren untersucht, darunter 3'768 Personen ab 65 Jahren. Bei älteren Personen ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder*

**Diese Formulierung (0,20 mg/ml) darf bei Kindern unter 6 Jahren NICHT verwendet werden.**

**Für die Impfung von Kindern unter 6 Jahren darf NUR die 0,10 mg/ml Formulierung in Durchstechflaschen verwendet werden.**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spikevax bei Personen unter 6 Monaten wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen dazu keine Daten vor.

Spikevax ist bei Kindern unter 6 Monaten nicht indiziert.

*Art der Anwendung*

Spikevax ist intramuskulär zu verabreichen. Die bevorzugte Injektionsstelle ist der Deltamuskel des Oberarms oder bei Säuglingen und Kleinkindern an der anterolateralen Seite des Oberschenkels.

Diesen Impfstoff nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreichen.

Für die Anwendung und Entnahme aus den Durchstechflaschen 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 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 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

Eine weitere Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, die bei der ersten oder zweiten 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.

Bisher liegen keine Daten zum Risiko einer Myokarditis oder Perikarditis nach Impfung mit Spikevax bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahre 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 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

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

### Sonstige Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung

#### *Natrium*

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

### **Interaktionen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

### Andere Impfstoffe

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

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Spikevax bei schwangeren Frauen durchgeführt. Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Spikevax bei Schwangeren, sind nicht ausreichend, um über die mit dem Impfstoff verbundenen Risiken während der Schwangerschaft zu informieren.

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

### *Stillzeit*

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

### *Fertilität*

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

## **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

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

## **Unerwünschte Wirkungen**

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

#### *Teilnehmer ab 18 Jahren*

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



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

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

#### *Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren*

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

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

#### *Teilnehmende die die eine Auffrischimpfung (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.

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

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

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

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

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

Die Nebenwirkungen bei Teilnehmern im Alter von 37 Monaten bis 5 Jahren nach Verabreichung der Primärserie waren Schmerzen an der Injektionsstelle (83,8 %), Müdigkeit (61,9 %), Kopfschmerzen (22,9 %), Myalgie (22,1 %), Fieber (20,9 %), Schüttelfrost (16,8 %), Übelkeit/Erbrechen (15,2 %), Schwellung/Empfindlichkeit der Achselhöhlen (14,3 %), Arthralgie (12,8 %), Erythem an der Injektionsstelle (9,5 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (8,2 %).

### *Kinder zwischen 6 und 11 Jahren*

Sicherheitsdaten für Spikevax bei Kindern wurden in einer laufenden zweiteiligen randomisierten, beobachterverblindeten klinischen Studie der Phase II/III erhoben, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde (NCT04796896). Teil 1 ist eine unverblindete Studienphase zur Sicherheit, Dosisfindung und Immunogenität und umfasste 380 Teilnehmer zwischen 6 und 11 Jahren, die mindestens 1 Dosis (0,25 ml, 50 µg) der Spikevax 0,20 mg/ml Dispersion erhielten. Teil 2 ist die placebokontrollierte Phase zur Sicherheit und umfasste 4016 Teilnehmer zwischen 6 und 11 Jahren, die mindestens 1 Dosis (0,25 ml) Spikevax (n = 3012) oder Placebo (n = 1004) erhielten. Keiner der

Teilnehmer in Phase 1 nahm an Phase 2 teil. Die demographischen Merkmale der Teilnehmer, die Spikevax erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren vergleichbar.

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

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten einer placebokontrollierten klinischen Studie mit 30.351 Erwachsenen im Alter von  $\geq 18$  Jahren, einer weiteren placebokontrollierten klinischen Studie mit 3.726 Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren, einer weiteren klinischen Studie mit 6.388 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren, sowie einer weiteren klinischen Studie mit 4.002 Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren und Erfahrungen nach der Zulassung.

Die berichteten Nebenwirkungen sind unter folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen von Spikevax aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 6 Monaten**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr häufig	Lymphadenopathie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Selten	Anaphylaxie
	Nicht bekannt	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 Fazialisparese*** Hypoästhesie Parästhesie
<b>Herzerkrankungen</b>	Sehr selten	Myokarditis Perikarditis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit/Erbrechen
	Häufig	Diarrhoe
	Gelegentlich	Bauchschmerzen (Kinder)****
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Akute und verzögerte Urtikaria
	Nicht bekannt	Erythema Multiforme Mechanische Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig	Myalgie Arthralgie
<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	Juckreiz an der Injektionsstelle
	Selten	Gesichtsschwellung*****
	Nicht bekannt	Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmasse
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	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, supraclaviculäre) betroffen.

\*\*In der pädiatrischen Population (im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren) beobachtet.

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

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

\*\*\*\*\* Verzögerte Reaktion an der Injektionsstelle beinhaltete Schmerzen, Erythem und Schwellung und trat im Median 9 Tage nach der ersten Injektion und 11 Tage nach der zweiten Injektion auf. Die Dauer betrug im Median nach der ersten Injektion 4 Tage und nach der zweiten Injektion ebenfalls 4 Tage.

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

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

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

#### 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](http://www.swissmedic.ch).

#### **Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

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

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

*ATC-Code*

J07BX03

*Wirkungsmechanismus*

Spikevax 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-Immunezellpopulationen.

#### *Pharmakodynamik*

Nicht zutreffend.

#### *Klinische Wirksamkeit*

### **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<sup>#</sup> unabhängig vom Schweregrad ab 14 Tage nach der zweiten Impfung, Per-Protocol-Set**

Alter	Spikevax	Placebo	% Wirksamkeit
-------	----------	---------	---------------

Gruppe (Jahre)	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	(95 %-KI)*
<b>Gesamthaft (≥18)</b>	14'134	11	3,328	14'073	185	56,510	94,1 (89,3, 96,8)
<b>18 bis &lt;65</b>	10'551	7	2,875	10'521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
<b>≥65</b>	3'583	4	4,595	3'552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
<b>≥65 bis &lt;75</b>	2'953	4	5,586	2'864	22	31,744	82,4 % (48,9; 93,9)
<b>≥75</b>	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 (SpO<sub>2</sub>) 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-Abstrichprobentests), betrug ab 14 Tage nach Dosis 2 93,6 % (95 %-Konfidenzintervall 88,5, 96,4 %).

### **Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren**

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

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

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

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

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

	Spikevax		Placebo		% Impfstoff- Wirksamkeit (95 %-KI)*
	COVID-19- Fälle (N)	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	COVID-19- Fälle (N)	Inzidenzrate von COVID-19 pro 1'000 Personenjahre	
<b>COVID-19 Falldefinitio n 1†</b>	0	0	4	16.525	100.0 (28.9, NE)
<b>COVID-19 Falldefinitio n 2‡</b>	1	1.939	7	28.981	93.3 (47.9, 99.9)

NE = nicht abschätzbar

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

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

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

### Asymptomatische Infektionen

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

### Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

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

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

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

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

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

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

Die Wirksamkeit des Impfstoffs (VE) in Teil 2 der Studie, im Per Protocol Set for Efficacy für COVID-19-Fälle, die 14 Tage oder mehr nach der zweiten Dosis auftraten, unter Verwendung der "COVID-19-P301-Falldefinition" (d. h. der in der zulassungsrelevanten Wirksamkeitsstudie für Erwachsene verwendeten Definition)

betrug 46,4 % (95 % KI: 19,8, 63,8) für Kinder im Alter von 2 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 bis 5 Jahren ergab der Vergleich der nAb-Antworten an Tag 57 in dieser Teil-2-per-Protokoll-Immunogenitätsgruppe (n = 264; 25 Mikrogramm) mit denen junger Erwachsener (n = 295; 100 Mikrogramm) eine GMR von 1,014 (95 % KI: 0,881, 1,167), was die Erfolgskriterien für Nichtunterlegenheit erfüllt (d. h. untere Grenze der 95 % KI für GMR  $\geq$  0,67; Punktschätzung  $\geq$  0,8). Der geometrische mittlere Fold-Rise (GMFR) von Baseline bis Tag 57 betrug bei diesen Kindern

183,3 (95 % KI: 164,03, 204,91). Der Unterschied in den Seroresponse-Raten (SRR) zwischen den Kindern und den jungen Erwachsenen betrug -0,4 % (95 %-KI: -2,7 %, 1,5 %) und erfüllte damit ebenfalls die Erfolgskriterien der Nichtunterlegenheit (untere Grenze der 95 %-KI der SRR-Differenz > -10 %).

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

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

**Tabelle 5. Zusammenfassung des geometrischen mittleren Konzentrationsverhältnisses und der Seroresponse-Rate - Vergleich von Personen im Alter von 6 Monaten bis 23 Monaten mit Teilnehmern im Alter von 18 Jahren bis 25 Jahren - Immunogenitätssatz per Protokoll**

		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	Zeitpunkt	GMC (95 % KI)*	GMC (95 % KI)*	GMC -Rate (95 % KI) <sup>a</sup>	Nicht- unterlegen- heitsziel erreicht (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 Neutralisationstest <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
		Seroresponse % (95 % KI) <sup>d</sup>	Seroresponse % (95 % KI) <sup>d</sup>	Differenz in der Serorespon- se-Rate in % (95 % KI) <sup>e</sup>	
		100 (98,4, 100)	99.3 (97.5, 99.9)	0.7 (-1,0,	

				2,5)	
--	--	--	--	------	--

GMC = Geometrischer Mittelwert der Konzentration

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

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

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

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

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

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

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

**Tabelle 6. Zusammenfassung des geometrischen mittleren Konzentrationsverhältnisses und der Seroresponse-Rate - Vergleich von Personen im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Teilnehmern im Alter von 18 bis 25 Jahren - Per-Protokoll-Immunogenitätsset**

		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 Ratio (95 % KI) <sup>a</sup>	Nichtunterlegenheitsziel erreicht (J/N) <sup>b</sup>
SARS-CoV-2 neutralisation assay <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
		<b>Seroresponse</b>  % (95 % KI) <sup>d</sup>	<b>Seroresponse</b>  % (95 % KI) <sup>d</sup>	<b>Difference in serorespon se rate %</b> (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 mit nicht fehlenden Daten zu Studienbeginn und an Tag 57

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse zur Beurteilung bestätigter COVID-19-Fälle, die bis zum Stichtag am 10. November 2021 aufgetreten waren, wurde im Per-Protocol-Set mit 3.497 Teilnehmern durchgeführt, die zwei Dosen (0,25 ml der 0,2 mg/ml Formulierung = 50 µg pro Dosis im Abstand von einem Monat) Spikevax (n = 2.644) oder Placebo (n = 853) erhielten und einen negativen SARS-CoV-2-Ausgangsimmunstatus aufwiesen. Hinsichtlich der demografischen Daten bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Teilnehmern, die Spikevax erhielten, und denjenigen, die Placebo erhielten.

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

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

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

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

### Immunogenität bei immungeschwächten Erwachsenen

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 nach Erhalt der Auffrischimpfung (Booster)

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

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



## **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. Kupferzellhypertrophie, 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 kann innerhalb des «EXP» 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 «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).

#### *Haltbarkeit nach Anbruch*

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

#### *Besondere Lagerungshinweise*

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

Nicht unter -50°C lagern.

Spikevax 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 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.

#### *Hinweise für die Handhabung*

Die Durchstechflaschen mit Spikevax sind für die Mehrfachdosierung bestimmt.

#### 0,20 mg/ml Durchstechflasche

Aus jeder Mehrfachdosis-Durchstechflasche können 10 Dosen à 0,5 ml entnommen werden. Jede Durchstechflasche enthält eine zusätzliche Überfüllung, um sicherzustellen, dass 10 Dosen von 0,5 ml verabreicht werden können.

Vor der Verwendung jede Durchstechflasche auftauen:

- Unter gekühlten Bedingungen bei 2°C bis 8°C mindestens 2,5 Stunden lang auftauen. Jede Durchstechflasche vor der Anwendung mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen.

- Alternativ bei Raumtemperatur zwischen 15°C und 25°C mindestens 1 Stunde lang auftauen.
- Die Durchstechflaschen nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

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

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

Jede Impfstoffdosis muss für jede Injektion mit einer neuen sterilen Nadel mit Spritze aus der Durchstechflasche entnommen werden, um die Übertragung von Infektionserregern von einer Person auf eine andere zu verhindern. Der Stopfen sollte jedes Mal möglichst an einem anderen Ort und insgesamt nicht mehr als 10 mal durchstochen werden. Es sind 21-Gauge oder feinere Nadeln zu verwenden. Die Dosis in der Spritze ist umgehend zu verwenden.

Dieses Produkt enthält keine Konservierungsstoffe. Nachdem die Durchstechflasche zur Entnahme der ersten Dosis genutzt wurde (Nadelpunktur), ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für einen Zeitraum von 19 Stunden bei 2°C bis 25°C belegt (innerhalb der erlaubten Verwendungsdauer von 30 Tagen bei 2°C bis 8°C und 24 Stunden bei 8°C bis 25°C). Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Anbruchs der Vials und der Entnahme erfolgt unter strikt aseptischen Bedingungen.

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

Aufgetaute Durchstechflaschen und gefüllte Spritzen können bei Tageslicht gehandhabt werden.

*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**

68267 (Swissmedic)

## **Packungen**

### Mehrfachdosis Durchstechflasche (0,20 mg/ml)

Packungsgrösse: 10 Durchstechflaschen mit Mehrfachdosen. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen à 0,5 ml.

Spikevax 0,20 mg/ml wird in 10-ml-Glasampullen Typ I (oder gleichwertig zu Typ I) mit 20 mm Fluro-Tec-beschichteten Chlorbutyl-Elastomerstopfen und einer roten Flip-off-Kunststoffkappe mit Aluminiumdichtung geliefert.

**ZulassungsinhaberIn**

Moderna Switzerland GmbH, Basel

**Stand der Information**

Dezember 2023