

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuvaxovid XBB.1.5 Injektionsdispersion COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Es handelt sich hierbei um Mehrdosen-Durchstechflaschen, die 5 Dosen zu 0,5 ml pro Durchstechflasche enthalten (siehe Abschnitt 6.5).

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm des Spike-Proteins* von SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) und ist mit Matrix-M adjuvantiert.

Das Adjuvans Matrix-M enthält pro 0,5-ml-Dosis: Fraktion-A (42,5 Mikrogramm) und Fraktion-C (7,5 Mikrogramm) von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt.

* hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionssystems in einer Insektenzelllinie aus Sf9-Zellen der Spezies *Spodoptera frugiperda*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion (Injektion).

Die Dispersion ist farblos bis gelblich, klar bis leicht opaleszent (pH-Wert 7,2).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nuvaxovid XBB.1.5 wird angewendet für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 verursacht durch SARS-CoV-2 bei Personen ab 12 Jahren.

Dieser Impfstoff sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nuvaxovid XBB.1.5 wird Personen ab 12 Jahren intramuskulär in einer Einzeldosis (0,5 ml) verabreicht, unabhängig vom vorherigen Impfstatus.

Bei bereits gegen COVID 19 geimpften Personen muss nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens 3 Monate gewartet werden, bevor Nuvaxovid XBB.1.5 verabreicht werden kann.

Abwehrgeschwächte Personen

Schwer abwehrgeschwächte Personen dürfen gemäß den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuvaxovid XBB.1.5 bei Kindern unter

12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Personen im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nuvaxovid XBB.1.5 ist ausschließlich zur intramuskulären Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, vorgesehen.

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal injiziert werden.

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

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

Für Anweisungen zur Handhabung und zur Beseitigung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Allgemeine Empfehlungen

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Im Zusammenhang mit Nuvaxovid wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs muss stets eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung unmittelbar verfügbar sein.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung für mindestens 15 Minuten empfohlen. Eine zusätzliche Dosis des Impfstoffs darf nicht an Personen verabreicht werden, die auf eine vorherige Dosis Nuvaxovid anaphylaktisch reagiert haben.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Nuvaxovid besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf einer nach der Impfung aufgetretenen Myokarditis und Perikarditis nicht von einer Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet.

Das medizinische Fachpersonal sollte auf Anzeichen und Symptome von Myokarditis und Perikarditis achten. Geimpfte Personen (einschließlich Eltern oder Betreuende) sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn nach der Impfung Symptome auftreten, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie etwa (akute und

anhaltende) Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit oder Palpitationen.

Das medizinische Fachpersonal sollte bei der Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen einschlägige Leitlinien und/oder fachärztliche Beratung hinzuziehen.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen, können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Es ist wichtig, Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Ohnmacht zu vermeiden.

Gleichzeitige Erkrankung

Die Impfung muss bei Personen mit einer akuten schweren fiebrigen Erkrankung oder akuten Infektion aufgeschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff bei Personen, die eine Antikoagulationstherapie erhalten, oder Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen (wie Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe Blutungen oder Blutergüsse auftreten können.

Abwehrgeschwächte Personen

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs wurde bei einer begrenzten Anzahl von abwehrgeschwächten Personen untersucht. Die Wirksamkeit von Nuvaxovid XBB.1.5 kann bei immunsupprimierten Personen geringer sein.

Dauer des Impfschutzes

Die Dauer des Schutzes durch den Impfstoff ist nicht bekannt, da sie noch in laufenden klinischen Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Impfstoffwirksamkeit

Geimpfte sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer zweiten Dosis vollständig geschützt. Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Nuvaxovid XBB.1.5 möglicherweise nicht alle geimpften Personen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

Kalium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h., er ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) mit inaktivierten Grippeimpfstoffen wurde bei einer begrenzten Anzahl von Teilnehmern in einer explorativen klinischen Substudie untersucht, siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1.

Die bindende Antikörperantwort auf SARS-CoV-2 war schwächer, wenn Nuvaxovid gleichzeitig mit einem inaktivierten Grippeimpfstoff verabreicht wurde. Die klinische Signifikanz davon ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Nuvaxovid XBB.1.5 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nuvaxovid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung, siehe Abschnitt 5.3.

Eine Anwendung von Nuvaxovid XBB.1.5 während der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken für die Mutter und den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nuvaxovid XBB.1.5 in die Muttermilch übergeht.

Es wird angenommen, dass Nuvaxovid XBB.1.5 keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Nuvaxovid XBB.1.5 vernachlässigbar ist.

Fertilität

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

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

Nuvaxovid XBB.1.5 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils nach der Grundimmunisierung

Teilnehmer ab 18 Jahren

Die Sicherheit von Nuvaxovid wurde anhand einer Zwischenanalyse von gepoolten Daten aus 5 klinischen Studien, die in Australien, Südafrika, im Vereinigten Königreich, in den USA und Mexiko laufen, beurteilt. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten insgesamt 49.950 Teilnehmer ab 18 Jahren mindestens eine Dosis der zwei Dosen Nuvaxovid für die Grundimmunisierung (n = 30.058) oder Placebo (n = 19.892) erhalten. Zum Zeitpunkt der Impfung lag das mediane Alter bei 48 Jahren (Bereich 18 bis 95 Jahre). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 70 Tage nach der 2. Dosis, wobei 32.993

(66 %) Teilnehmer eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 2 Monaten nach der 2. Dosis erreicht hatten.

In den gepoolten Reaktogenitätsdaten, die Teilnehmer ab 18 Jahren berücksichtigen, die an den beiden Phase-III-Studien teilnahmen und eine Dosis Nuvaxovid (n = 20.055) oder Placebo (n = 10.561) erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (15 %). Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer medianen Dauer von nicht mehr als 2 Tagen bei lokalen Ereignissen und nicht mehr als 1 Tag bei systemischen Ereignissen nach der Impfung.

Insgesamt traten Nebenwirkungen in jüngeren Altersgruppen häufiger auf: die Häufigkeit von Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Ermüdung, Myalgie, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Arthralgie und Übelkeit oder Erbrechen war bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren höher als bei Personen im Alter ab 65 Jahren.

Lokale und systemische Nebenwirkungen wurden nach der 2. Dosis häufiger berichtet als nach der 1. Dosis.

Zugelassene inaktivierte saisonale Grippeimpfstoffe wurden 431 Teilnehmern einer explorativen Substudie der Phase III (2019nCoV-302) am gleichen Tag wie die 1. Dosis Nuvaxovid (n = 217) oder Placebo (n = 214) in den Deltamuskel des anderen Oberarms verabreicht. Die Häufigkeit lokaler und systemischer Nebenwirkungen war in der Population der Influenza-Substudie nach der 1. Dosis sowohl bei Nuvaxovid als auch bei Placebo höher als in der Population der Hauptstudie.

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Sicherheit von Nuvaxovid bei Jugendlichen wurde in einer Zwischenanalyse des pädiatrischen Erweiterungsteils einer laufenden multizentrischen, randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (Studie 2019nCoV-301) beurteilt. Die Sicherheitsdaten stammen von 2.232 Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren mit und ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion in den Vereinigten Staaten, die mindestens eine Dosis Nuvaxovid (n = 1.487) oder Placebo (n = 745) erhielten. Die demografischen Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und jener, die Placebo erhielten, waren vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (71 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (67 %), Kopfschmerzen (63 %), Myalgie (57 %), Ermüdung (54 %), Unwohlsein (43 %), Übelkeit oder Erbrechen (23 %), Arthralgie (19 %) und Fieber (17 %). Fieber wurde bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, es trat bei Jugendlichen nach der zweiten Dosis sehr häufig auf. Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer

mit einer medianen Dauer von nicht mehr als 2 Tagen bei lokalen Ereignissen und nicht mehr als 1 Tag bei systemischen Ereignissen nach der Impfung.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils nach der Booster-Dosis

Teilnehmer ab 18 Jahren

In einer unabhängigen Studie (Studie CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) zur Evaluierung der Anwendung einer Booster-Dosis Nuvaxovid bei Personen, die eine vollständige Grundimmunisierung mit einem zugelassenen mRNA-COVID-19-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektor-COVID-19-Impfstoff erhalten hatten, gab es keine neuen Sicherheitsbedenken.

Die Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis Nuvaxovid wurden in einer laufenden multizentrischen, randomisierten, beobachterverblindeten, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase III (Studie 2019nCoV-301) geprüft. Insgesamt erhielten 12.777 Teilnehmer eine Booster-Dosis des Impfstoffs mindestens 6 Monate nach Verabreichung der 2. Dosis der Grundimmunisierung (median 11 Monate zwischen der Grundimmunisierung und der Booster-Dosis). 39 der 12.777 Teilnehmer, die eine Booster-Dosis erhielten, erhielten nicht Nuvaxovid für alle drei Dosen. Die Sicherheitsanalysen umfassten die Beurteilung der erwarteten lokalen und systemischen Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen nach einer Booster-Dosis für Teilnehmer, die das elektronische Tagebuch ausgefüllt hatten (n = 10.137).

Die häufigsten erwarteten Nebenwirkungen waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (73 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung (52 %), Muskelschmerzen (51 %), und Kopfschmerzen (45 %), Unwohlsein (40 %) und Gelenkschmerzen (26 %).

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Sicherheit einer Booster-Dosis Nuvaxovid wurde in einer Zwischenanalyse einer laufenden Phase-III-Studie (Studie 2019nCoV-301) beurteilt. Insgesamt erhielten 1.499 Teilnehmer eine Booster-Dosis etwa 9 Monate nach Verabreichung der 2. Dosis der Grundimmunisierung. Eine Untergruppe von 220 Teilnehmern, die die Booster-Dosis erhalten hatten, wurde innerhalb von 7 Tagen nach der Booster-Dosis hinsichtlich der erwarteten Nebenwirkungen beurteilt (Ad-hoc-Booster-Sicherheits-Analyseset). 190 dieser Teilnehmer hatten das elektronische Tagebuch ausgefüllt.

Die erwarteten Nebenwirkungen traten bei Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf und waren schwerwiegender. Die häufigsten erwarteten Nebenwirkungen waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (72 %), Kopfschmerzen (68 %), Ermüdung (66 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (64 %), Muskelschmerzen (62 %), Unwohlsein (47 %) und Übelkeit/Erbrechen (26 %) mit einer medianen Dauer von 1 bis 2 Tagen nach der Impfung. In der Zeit zwischen der Verabreichung der Booster-Dosis bis 28 Tage nach der Verabreichung wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei den Teilnehmern bekannt.



Nuvaxovid XBB.1.5 Injektionsdispersion

Nuvaxovid XBB.1.5 (Omicron-angepasstes Nuvaxovid)

Die Sicherheit von Nuvaxovid XBB.1.5 wurde aus den Sicherheitsdaten des Impfstoffs Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) und den Sicherheitsdaten des angepassten Omicron-BA.5-Impfstoffs abgeleitet.

Eine Booster-Dosis des monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoffs und bivalenten Original/Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid wurden in einer laufenden Phase-III-Studie (2019nCoV-311, Teil 2) an Teilnehmern ab 18 Jahren beurteilt. In dieser Studie erhielten 251 Teilnehmer eine Booster-Dosis Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm), 254 Teilnehmer eine Booster-Dosis des monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid und 259 Teilnehmer eine Booster-Dosis des bivalenten Original/Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Gabe der initialen Booster-Impfung betrug 48 Tage bis zum Ende der Datenerhebung am 31. Mai 2023.

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Booster-Dosen des monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid glich dem, das nach der Booster-Dosis Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) beobachtet wurde. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (> 50 %), Schmerzen an der Injektionsstelle

(> 30 %), Ermüdung (> 30 %), Kopfschmerzen (> 20 %), Myalgie (> 20 %) und Unwohlsein (> 10 %). Bei den Booster-Dosen des monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. In Teil 2 der Studie 2019nCoV-311 traten lokale und systemische Reaktogenitätsereignisse bei allen untersuchten Impfstoffvarianten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind hier gemäß folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

- Sehr häufig (≥ 1/10),
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10),
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1 000),
- Sehr selten (< 1/10.000),
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe erscheinen die Nebenwirkung nach abnehmendem Schweregrad.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während der klinischen Studien wurde bei älteren Erwachsenen in den 3 Tagen nach

der Impfung eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie bei Impfung mit Nuvaxovid (n = 46, 1,0%) gegenüber Placebo (n = 22, 0,6%) beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen
Tel: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234,
Website: www.pei.de
und die Chargenbezeichnung/Lotnummer anzugeben, falls verfügbar.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet. Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Nuvaxovid und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

| Systemorganklasse gemäß MedDRA | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|--|---|---|-----------------------------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Lymphadenopathie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | Anaphylaxie |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | | | | Paraesthesie Hypoesthesie |
| Herzerkrankungen | | | | | Myokarditis Perikarditis |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie ^d | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit oder Erbrechen ^a | | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Myalgie ^a Arthralgie ^a | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle ^a Schmerzen an der Injektionsstelle ^a Ermüdung ^a Unwohlsein ^{a, b} | Rötung an der Injektionsstelle ^{a, c} Schwellung an der Injektionsstelle ^a Fieber ^e Schmerzen in einer Extremität | Jucken an der Injektionsstelle Schüttelfrost | Wärme an der Injektionsstelle | |

a Eine höhere Häufigkeit dieser Ereignisse wurde nach der zweiten Dosis beobachtet.

b Dieser Begriff umfasste auch Ereignisse, die als grippeähnliche Erkrankung gemeldet wurden.

c Dieser Begriff umfasst sowohl Rötung an der Injektionsstelle als auch Erythem an der Injektionsstelle (häufig).

d Hypertonie wurde in der klinischen Studie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren nicht berichtet.

e Fieber wurde bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, es trat bei Jugendlichen nach der zweiten Dosis sehr häufig auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Protein-Untereinheit, ATC-Code: J07BN04

Wirkmechanismus

Nuvaxovid XBB.1.5 besteht aus gereinigtem rekombinantem Vollängen-Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5, das in seiner Präfusionskonformation stabilisiert ist. Die Zugabe des Saponin-basierten Adjuvans Matrix-M unterstützt die Aktivierung der Zellen des angeborenen Immunsystems, was das Ausmaß der S-Protein-spezifischen Immunantwort erhöht. Die beiden Impfstoffkomponenten lösen B- und T-Zell-Immunantworten auf das S-Protein aus, einschließlich neutralisierender Antikörper, die zum Schutz gegen COVID-19 beitragen können.

Nuvaxovid XBB.1.5 (Omicron-angepasstes Nuvaxovid)

Die Wirksamkeit von Nuvaxovid XBB.1.5 wird von den Wirksamkeitsdaten des Impfstoffs Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) und Immunogenitätsdaten des an den Omicron-BA.5-Stamm angepassten Impfstoffs abgeleitet.

In der Studie 2019nCoV-311, Teil 2 erhielten insgesamt 694 Teilnehmer der Altersgruppe ab 18 Jahren, die auf Immunogenität untersucht wurden und die zuvor drei oder mehr Dosen des COVID-19-Impfstoffs von Pfizer-BioNTech oder des COVID-19-Impfstoffs von Moderna erhalten hatten, eine der folgenden Booster-Dosen: Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm), monovalenter Impfstoff Nuvaxovid (Omicron BA.5) oder bivalenten Impfstoff

Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5). Die Booster-Dosen wurden im Median 11 bis 13 Monate nach der letzten Impfung verabreicht. Die GMR und Seroreponse-Raten wurden 1 Monat nach der Impfung bewertet.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf die Werte des Pseudovirus-Neutralisationstiter (ID₅₀) und der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Seroreponse-Rate der durch eine Dosis des bivalenten Impfstoffs Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) ausgelösten Immunantwort gegen Omicron BA.5 im Vergleich zu der durch eine Dosis Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) ausgelösten Immunantwort, sowie die Bewertung der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die ID₅₀-Werte für den ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm nach Verabreichung des bivalenten Impfstoffs Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm).

Die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für GMR lag bei > 1 und belegt somit eine Überlegenheit des Anti-Omicron BA.5-ID₅₀ für den bivalenten Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm). Die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die GMR betrug > 0,67, was eine Nichtunterlegenheit des Anti-Original-ID₅₀ für den bivalenten Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) zeigt.

Die Nichtunterlegenheit der Seroreponse-Rate auf die Omicron BA.5-Variante des bivalenten Impfstoffs Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) wurde nachgewiesen, da die untere Grenze des zweiseitigen

95 %-KI für den prozentualen Unterschied der Teilnehmer mit Seroreponse > -5 % betrug. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 2.

Die explorativen Immunogenitätsanalysen umfassten eine Beurteilung des GMT-Verhältnisses (ID₅₀) sowie der Unterschiede zwischen den Seroreponse-Raten nach Impfung mit dem monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoff Nuvaxovid und nach Impfung mit Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm). Das GMT-Verhältnis nach einer Booster-Dosis des monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid im Vergleich zu einer Booster-Dosis von Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) betrug 2,5 (zweiseitige 95 %-KI: 2,10; 2,94). Die Differenz zwischen den Seroreponse-Raten nach einer Booster-Dosis des monovalenten Omicron-BA.5-Impfstoffs Nuvaxovid und einer Booster-Dosis von Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) lag bei 33,2 % (zweiseitige 95 %-KI: 25,4 %, 40,7 %). Obwohl keine offizielle Beurteilung erfolgt ist, hätten diese Antworten die drei Erfolgskriterien der Studie erfüllt.

Siehe Tabelle 2

Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)
Klinische Wirksamkeit

Grundimmunisierung

Die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von Nuvaxovid wird in zwei placebokontrollierten Pivotalstudien der Phase III beurteilt, Studie 1 (2019nCoV-301) in Nordamerika und Studie 2 (2019nCoV-302) im Vereinigten Königreich, sowie Studie 3, einer in Südafrika durchgeführten Studie der Phase IIa/b.

Tabelle 2: Neutralisationstiter (ID₅₀) für Omicron BA.5 und Wuhan-Pseudovirus sowie Seroreponse-Raten nach einem Booster mit dem monovalenten BA.5-Impfstoff Nuvaxovid, Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) und dem bivalenten Original/Omicron BA.5-Impfstoff Nuvaxovid – PP-Assay-Subset zur Bestimmung der Pseudovirus-Neutralisation; Studie 2019nCoV-311, Teil 2

| Parameter | Teilnehmer ≥ 18 Jahre | | | Bivalent vs. Original Erfüllung des Hypothesen tests | Monovalent Omicron BA.5 vs. original | Monovalent Omicron BA.5 vs. bivalent |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Nuvaxovid (monovalent, Omicron BA.5) | Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) | Nuvaxovid (bivalent, Original/Omicron BA.5) | | | |
| Omicron BA.5 Pseudovirus-Neutralisation | | | | | | |
| Baseline¹ | | | | | | |
| n1 | 236 | 227 | 231 | | | |
| GMT (ID ₅₀) | 348,4 | 326,6 | 293,3 | | | |
| 95 %-KI ² | 283,9; 427,6 | 260,0; 410,4 | 237,3; 362,6 | | | |
| Tag 28 | | | | | | |
| n1 | 235 | 227 | 231 | GMTR , LB des 95 %-KI > 1,0, Kriterium für Überlegenheit | | |
| Bereinigte GMT ³ | 1.279,1 | 515,1 | 1.017,8 | 2,0 JA | 2,5 NT | 1,3 NT |
| 95 %-KI ² | 1.119,7; 1.461,1 | 450,4; 589,0 | 891,0; 1.162,6 | 1,69; 2,33 | 2,10; 2,94 | 1,06; 1,50 |
| GMFR bezogen auf Tag 0 | 4,4 | 1,8 | 3,6 | | | |
| 95 % KI ² | 3,8; 5,1 | 1,6; 2,0 | 3,2; 4,2 | SRR-Differenz ⁶ , LB des 95 %-KI > -5 %, Kriterium für Nichtunterlegenheit | | |
| SRR ≥ 4-facher Anstieg, ⁴ n3/n2 (%) | 107/235 (45,5) | 28/227 (12,3) | 92/231 (39,8) | 27,5 JA | 33,2 NT | 5,7 NT |
| 95 %-KI ⁵ | 39,0; 52,1 | 8,4; 17,3 | 33,5; 46,5 | 19,8; 35,0 | 25,4; 40,7 | -3,3; 14,6 |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5



Fortsetzung der Tabelle

| Parameter | Teilnehmer \geq 18 Jahre | | | Bivalent vs. Original Erfüllung des Hypothesen tests | Monovalent Omicron BA.5 vs. original | Monovalent Omicron BA.5 vs. bivalent |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Nuvaxovid (monovalent, Omicron BA.5) | Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) | Nuvaxovid (bivalent, Original/ Omicron BA.5) | | | |
| Neutralisierung gegen das angestammte Pseudovirus (Wuhan) | | | | | | |
| Baseline¹ | | | | | | |
| n1 | 236 | 227 | 230 | | | |
| GMT (ID ₅₀) | 1.355,4 | 1.259,7 | 1.222,1 | | | |
| 95 %-KI ² | 1.141,7; 1.609,2 | 1.044,1; 1.519,8 | 1.024,5; 1.457,9 | | | |
| Tag 28 | | | | | | |
| n1 | 236 | 227 | 231 | GMTR LB des 95 %-KI > 0,67, Kriterium für Nichtunterlegenheit | | |
| Bereinigte GMT ³ | 2.010,2 | 2.205,6 | 2.211,1 | 1,0 JA | 0,9 | 0,9 |
| 95 %-KI ² | 1.766,6; 2.310,1 | 1.926,4; 2.525,1 | 1.932,9; 2.529,3 | 0,84; 1,20 | 0,78; 1,08 | 0,77; 1,09 |
| GMFR bezogen auf Tag 0 | 1,6 | 1,9 | 1,9 | | | |
| 95 %-KI ² | 1,4; 1,9 | 1,6; 2,1 | 1,6; 2,2 | SRR-Differenz ⁶ | | |
| SRR \geq 4-facher Anstieg, ⁴ n3/n2 (%) | 53/236 (22,5) | 52/227 (22,9) | 54/230 (23,5) | 0,6 | -0,4 | -1,0 |
| 95 %-KI ⁵ | 17,3; 28,3 | 17,6; 28,9 | 18,2; 29,5 | -7,2; 8,3 | -8,1; 7,2 | -8,7; 6,6 |

Abkürzungen: GMFR = Serokonversionsfaktor; GMT = mittlerer geometrischer Titer; GMTR = MT-Verhältnis; ID₅₀ = 50 % inhibitorische Konzentration; KI = Konfidenzintervall; LB = untere Schranke; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze; n1 = Anzahl der Personen mit nichtfehlenden Daten, die bei jedem Studienbesuch am Assay-spezifischen PP-IMM-Analyse-Set teilnahmen; n2 = Anzahl der Personen mit nichtfehlenden Daten, die sowohl an Tag 0 als auch Tag 28 am Assay-spezifischen PP-IMM-Analyse-Set teilnahmen; n3 = Anzahl der Personen, die über einen \geq 4-fachen Anstieg berichteten, wobei die Prozentsätze auf Grundlage von n2 als Nenner bestimmt wurden; NT = nicht getestet; PP-IMM = Per-Protocol-Immunogenität; SRR = Seroresponse-Rate.

- ¹ Die Baseline definierte sich als letzte nichtfehlende Beurteilung vor der Booster-Impfung.
- ² Das 95 %-KI für den GMT und die GMFR wurde anhand der t-Verteilung der log-transformierten Werte ermittelt und anschließend zu Präsentationszwecken in die ursprüngliche Skala zurücktransformiert.
- ³ Zur Schätzung des bereinigten GMR für alle Impfstoffgruppen erfolgte eine ANCOVA mit Impfstoffgruppe und Alterskohorte (18–54, \geq 55 Jahre) als feste Effekte und Ausgangswert (Tag 0) als Kovariate unter Berücksichtigung aller Impfstoffgruppen. Zur Schätzung des bereinigten GMR zwischen den zwei Impfstoffgruppen wurden für jeden paarweisen Vergleich nur die Daten aus zwei Gruppen verwendet. Anschließend wurde der Hauptunterschied zwischen den Impfstoffgruppen und zugehörigen KI-Grenzen potenziert, um das GMT-Verhältnis (ID₅₀) und den zugehörigen 95 %-KI zu ermitteln.
- ⁴ Die SRR wurde definiert als Prozentsatz der Teilnehmer, die bei jedem Termin nach der Impfung einen Titer mit \geq 4-fachem Anstieg des ID₅₀-Werts gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, bei einem Ausgangswert gleich oder größer der LLOQ oder des \geq 4-fachen der LLOQ bei einem Ausgangswert unter der LLOQ, und wurde auf Grundlage von n2 als Nenner berechnet.
- ⁵ Das 95 % KI für die SRR wurde mithilfe der Clopper-Pearson-Methode ermittelt.
- ⁶ Das 95 % KI für die Unterschiede bei der SRR wurde mithilfe der Miittinen-Nurminen-Methode bestimmt.

Studie 1 (2019nCoV-301)

Studie 1 ist eine laufende multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit einer Hauptstudie in Erwachsenen mit Teilnehmern ab 18 Jahren in den Vereinigten Staaten und Mexiko, und einer pädiatrischen Studien-erweiterung mit Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren in den Vereinigten Staaten.

Teilnehmer ab 18 Jahren

Bei einer Aufnahme in die Hauptstudie in Erwachsenen wurden die Teilnehmer nach Alter stratifiziert (18 bis 64 Jahre und \geq 65 Jahre) und diesen im Verhältnis 2:1 Nuvaxovid oder Placebo zugewiesen. Von der Studie ausgeschlossen waren erheblich Abwehrgeschwächte mit einer Immunschwächekrankheit; Personen mit einer aktiven Krebserkrankung unter Chemotherapie; Personen, die chronische immunsupprimierende Therapien oder Immunglobuline oder Blutprodukte innerhalb der letzten 90 Tage erhielten; schwangere oder stillende Frauen und Personen mit einer laborbestätigten Diagnose von COVID-19 in der Vorgeschichte. Personen mit klinisch stabilen ursächlichen Komorbiditäten wurden ebenso aufgenom-

men wie solche mit gut kontrollierter HIV-Infektion.

Die Aufnahme von Erwachsenen wurde im Februar 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer werden nach der zweiten Dosis zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19 für bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Nach der Erfassung ausreichender Sicherheitsdaten für einen Antrag auf Notfallzulassung wurden den ursprünglichen Placebo-Empfängern zwei Injektionen von Nuvaxovid im Abstand von 21 Tagen und den ursprünglichen Nuvaxovid-Empfängern zwei Injektionen von Placebo im Abstand von 21 Tagen angeboten („verblindetes Crossover“). Allen Teilnehmern wurde die Möglichkeit zu einer fortgesetzten Nachbeobachtung im Rahmen der Studie gegeben.

Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (bezeichnet als das *Per-Protocol-Efficacy*[PP-, EFF]-Analyseset) umfasste 25.452 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 17.312) oder Placebo (n = 8.140) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis am Tag 0; 2. Dosis am Tag 21, Median 21 Tage [IQR 21–23], Bereich 14–60) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine

Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen.

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und jener, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 47 Jahre (Bereich: 18 bis 95 Jahre); 88 % (n = 15.264) waren 18 bis 64 Jahre alt und 12 % (n = 2.048) waren mindestens 65 Jahre alt; 48 % waren weiblich; 94 % waren aus den Vereinigten Staaten und 6 % aus Mexiko; 76 % waren Weiße, 11 % waren Schwarze oder Afro-Amerikaner, 6 % waren Indianer (einschließlich Ureinwohner Nordamerikas) oder Ureinwohner Alaskas und 4 % waren Asiaten; 22 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. 16.493 (95 %) Teilnehmer wiesen mindestens eine vorbestehende Komorbidität oder ein Lebensstilmerkmal auf, die/das mit einem erhöhten Risiko von schwerer COVID-19 assoziiert ist. Zu den Komorbiditäten gehörten: Adipositas (*Body-Mass-Index* [BMI] \geq 30 kg/m²), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immunmangel-Virus

(HIV). Andere Hochrisiko-Merkmale waren ein Alter ≥ 65 Jahre (mit oder ohne Komorbiditäten) oder ein Alter < 65 Jahre mit Komorbiditäten und/oder Lebens- oder Arbeitsbedingungen mit bekanntem häufigem Kontakt mit SARS-CoV-2 oder in dicht besiedelten Gebieten.

COVID-19-Fälle wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durch ein Zentrallabor bestätigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs ist in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Auftretens von COVID-19 ab sieben Tage nach Dosis 2 lag bei 90,4 % (95 %-KI: 82,9; 94,6). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 17.312 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 8.140 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitseindpunkts ergaben vergleichbare Wirksamkeitsschätzungen für männliche und weibliche Teilnehmer, für ethnische Gruppen sowie für Teilnehmer mit Komorbiditäten, die mit einem hohen Risiko für schwere COVID-19 assoziiert sind. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede in der Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs bei Teilnehmern, die ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Verläufe hatten, einschließlich solcher mit 1 oder mehr Komorbiditäten, die das Risiko für schwere COVID-19 Verläufe erhöhen (z. B. BMI ≥ 30 kg/m², chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung und chronische Nierenerkrankung).

Die Wirksamkeitsergebnisse spiegeln die Erfassung während des Zeitraums wider, in dem Stämme, die als besorgniserregende Varianten oder Varianten von Interesse eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 61 der 77 Endpunktfälle vor (79%). Von diesen wurden 48 von 61 (79%) als besorgniserregende Varianten oder Varianten von Interesse identifiziert. Die am häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten waren Alpha mit 31/61 Fällen (51%), Beta (2/61, 4%) und Gamma (2/61, 4%), während die

häufigsten Varianten von Interesse Iota mit 8/61 Fällen (13%) und Epsilon (3/61, 5%) waren.

Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Wirksamkeit und Immunogenität von Nuvaxovid bei jugendlichen Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde in den Vereinigten Staaten im laufenden pädiatrischen Erweiterungsteil der multizentrischen, randomisierten, beobachterverblindeten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie 2019nCoV-301 untersucht. Insgesamt 1.799 Teilnehmer, die im Verhältnis 2 : 1 dem Erhalt von zwei Dosen Nuvaxovid (n = 1.205) oder Placebo (n = 594) mittels intramuskulärer Injektion im Abstand von 21 Tagen zugewiesen wurden, bildeten die Per-Protocol-Wirksamkeitspopulation. Teilnehmer mit einer bestätigten Infektion oder einer früheren Infektion durch SARS-CoV-2 zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen.

Die Studienaufnahme von Jugendlichen wurde im Juni 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden nach der zweiten Dosis zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität gegen COVID-19 für bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Nach 60 Tagen Sicherheitsnachbeobachtung wurden den ursprünglichen jugendlichen Placebo-Empfängern zwei Injektionen von Nuvaxovid im Abstand von 21 Tagen und den ursprünglichen Nuvaxovid-Empfängern zwei Injektionen von Placebo im Abstand von 21 Tagen angeboten („verblindetes Crossover“). Allen Teilnehmern wurde die Möglichkeit zu einer fortgesetzten Nachbeobachtung im Rahmen der Studie gegeben.

COVID-19 wurde definiert als erste Episode von PCR-bestätigter leichter, mittelschwerer oder schwerer COVID-19 Erkrankung mit mindestens einem oder mehreren der vordefinierten Symptome innerhalb der jeweiligen Schweregradkategorie. Leichte COVID-19 wurde definiert als Fieber, neu einsetzender Husten oder mindestens 2 oder mehr zusätzliche COVID-19-Symptome.

Es gab 20 Fälle von PCR-bestätigtem symptomatischen leichten COVID-19 (Nuvaxovid, n = 6 [0,5%]; Placebo, n = 14 [2,4%]), was zu einer Wirksamkeitsschätzung von 79,5% (95 %-KI: 46,8%, 92,1%) führte.

Zum Zeitpunkt dieser Analyse war die besorgniserregende Virusvariante (*variant of concern*, VOC) Delta (Linie B.1.617.2 und AY) in den USA die vorherrschende Variante. Alle Fälle, für die Sequenzierungsdaten verfügbar waren (11/20, 55%), waren dieser Variante zuzuordnen.

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Eine Analyse der neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörperreaktion 14 Tage nach Dosis 2 (Tag 35) wurde bei jugendlichen Teilnehmern durchgeführt, die zu Beginn der Studie seronegativ auf Anti-SARS-CoV-2-Nukleoprotein (NP) und PCR-negativ waren. Die neutralisierende Antikörperreaktion wurde mit jener bei seronegativen / PCR-negativen erwachsenen Teilnehmern im Alter von 18 bis 25 Jahren in der Hauptstudie mit Erwachsenen (Per-Protocol-Immunogenitäts (PP-IMM)-Analyseset) verglichen, wie in Tabelle 4 dargestellt. Für die Nichtunterlegenheit mussten die folgenden drei Kriterien erfüllt sein: Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für das Verhältnis der mittleren geometrischen Titer (*geometric mean titer*, GMT) (GMT 12 bis 17 Jahre / GMT 18 bis 25 Jahre) $> 0,67$; Punktschätzung des GMT-Verhältnisses $\geq 0,82$; und Untergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für die Differenz der Serokonversionsraten (*seroconversion rates*, SCR) (SCR 12 bis 17 Jahre minus SCR 18 bis 25 Jahre) > -10 %. Diese Nichtunterlegenheitskriterien wurden erfüllt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren im Vereinigten Königreich. Bei der Aufnahme wurden die Teilnehmer nach Alter stratifiziert (18 bis 64 Jahre und 65 bis 84 Jahre) und Nuvaxovid oder Placebo zugewiesen. Von der Studie ausgeschlossen waren erheblich immungeschwächte Personen mit einer Immundefizienz, Personen mit einer aktuellen Krebsdiagnose unter Krebstherapie, mit Autoimmunerkrankung, Personen, die eine chronische immunsupprimierende Therapie erhalten haben, oder Personen, die innerhalb der letzten 90 Tage Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten haben, Personen mit Blutgerinnungsstörungen oder kontinuierlich

Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung¹ – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301

| Untergruppe | Nuvaxovid | | | Placebo | | | Impfstoff-wirksamkeit in % (95 %-KI) |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------------------|---|--------------|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| | Teilnehmer N | COVID-19-Fälle n (%) ² | Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ² | Teilnehmer N | COVID-19-Fälle n (%) ³ | Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ² | |
| Primärer Wirksamkeitseindpunkt | | | | | | | |
| Alle Teilnehmer | 17.312 | 14 (0,1) | 3,26 | 8.140 | 63 (0,8) | 34,01 | 90,4 % (82,9; 94,6) ^{3, 4} |

¹ VE beurteilt bei Teilnehmern ohne wesentliche Prüfplanabweichungen, die bei Baseline seronegativ (für SARS-CoV-2) waren und keine laborbestätigte aktuelle SARS-CoV-2-Infektion mit Symptombeginn bis zu 6 Tage nach der zweiten Dosis hatten und die den Studienimpfstoff nach vorgeschriebenem Dosierungsschema vollständig erhalten haben.

² Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen.

³ Basierend auf einem log-linearen Modell der Inzidenzrate der PCR-bestätigten COVID-19-Infektionen mittels Poisson- Regression mit Behandlungsgruppe und Altersstrata als feste Effekte und robuster Fehlervarianz, wobei VE = 100 × (1 – relatives Risiko) (Zou 2004).

⁴ Erfüllte das Erfolgskriterium des primären Wirksamkeitseindpunkts mit einer Untergrenze des Konfidenzintervalls (LBCI) > 30 % bei der geplanten primären konfirmatorischen Auswertung.



Tabelle 4: Bereinigtes Verhältnis der mittleren geometrischen Titer der neutralisierenden Antikörper im Mikroneutralisationstest gegen das SARS-CoV-2-S-Wildtyp-Virus an Tag 35 und nach Altersgruppe (PP-IMM-Analyseset)¹

| Test | Zeitpunkt | Pädiatrische Erweiterung (12 bis 17 Jahre) N = 390 | Erwachsenen-Hauptstudie (18 bis 25 Jahre) N = 416 | 12 bis 17 Jahre im Vergleich zu 18 bis 25 Jahre |
|---|----------------------------------|---|--|---|
| | | GMT 95 %-KI ² | GMT 95 %-KI ² | GMR 95 %-KI ² |
| Mikroneutralisation (1/Verdünnung) | Tag 35 (14 Tage nach Dosis 2) | 3.859,6 (3.422,8; 4.352,1) | 2.633,6 (2.388,6; 2.903,6) | 1,46 (1,25; 1,71) ³ |

Abkürzungen: ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; GMR = GMT-Verhältnis, definiert als das Verhältnis von 2 GMTs zum Vergleich zweier Alterskohorten; GMT = mittlerer geometrischer Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze; MN = Mikroneutralisation; N = Anzahl der Teilnehmer im testspezifischen PP-IMM-Analyseset in jedem Studienteil mit nichtfehlender Antwort für jeden Besuchstermin; PP-IMM = Per-Protocol-Immunogenität; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2.

¹ Die Tabelle enthält nur Teilnehmer aus der Gruppe mit dem aktiven Impfstoff.

² Zur Schätzung des GMR wurde eine ANCOVA mit der Alterskohorte als Haupteffekt und dem Ausgangswert der neutralisierenden Antikörper im MN-Test als Kovariate durchgeführt. Einzelne Ansprechwerte, die als unterhalb der LLOQ aufgezeichnet wurden, wurden auf halbe LLOQ gesetzt.

³ Steht für die folgenden (n1, n2) Populationen:

n1 = Anzahl der Teilnehmer an der Erwachsenen-Hauptstudie (18 bis < 25 Jahre) mit nichtfehlenden neutralisierenden Antikörperwerten

n2 = Anzahl der Teilnehmer an der pädiatrischen Erweiterung (12 bis < 17 Jahre) mit nichtfehlenden neutralisierenden Antikörperwerten

cher Anwendung von Antikoagulantien, mit allergischen Reaktionen und/oder Anaphylaxie in der Vorgeschichte, schwangere Frauen und Personen mit einer laborbestätigten Diagnose von COVID-19 in der Vorgeschichte. Eingeschlossen wurden Teilnehmer mit klinisch stabiler Erkrankung, definiert als Erkrankung, die in den 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie keine wesentliche Änderung der Therapie und keinen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung erforderte. Teilnehmer mit einer bekannten stabilen Infektion mit HIV, Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren nicht von der Aufnahme ausgeschlossen.

Die Aufnahme wurde im November 2020 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden nach der ersten Impfserie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19 für bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Das primäre Wirksamkeitsanalyse-Set (PP-EFF) umfasste 14.039 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 7.020) oder Placebo (n = 7.019) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine abschließende Prüfplanabweichung und keine

Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen (Tabelle 5).

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 56,0 Jahre (Bereich: 18 bis 84 Jahre); 72 % (n = 5.067) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % (n = 1.953) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 94 % waren Weiße, 3 % waren Asiaten, 1 % gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Schwarze oder Afro-Amerikaner und < 1 % hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 45 % hatten mindestens eine Komorbidität.

Siehe Tabelle 5

Die Ergebnisse spiegeln den Zeitraum wider, in dem die Variante B.1.1.7 (Alpha) im Vereinigten Königreich zirkulierte. Identifizierung der Alpha-Variante basierte auf dem S-Gen-Dropout in der PCR-Diagnostik. Daten lagen für 95 der 106 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 66 von 95 (69 %) als Alpha-

Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 7.020 Nuvaxovid-Teilnehmern gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 7.019 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs

Insgesamt 431 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 217 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 214 Placebo. Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im Per-Protocol-Immunogenitäts(PP-IMM)-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid (n = 191) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 93 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 7 % (n = 13) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 75 % waren Weiße, 23 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu

Tabelle 5: Analyse der Wirksamkeit des Impfstoffs bei PCR-bestätigter COVID-19 mit Beginn mindestens 7 Tage nach der zweiten Impfung – (PP-EFF-Population): Studie 2 (2019nCoV-302)

| Untergruppe | Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) | | | Placebo | | | Impfstoffwirksamkeit in % (95 %-KI) |
|--|-----------------------------------|-----------------------|---|--------------|----------------------|---|--|
| | Teilnehmer N | COVID-19-Fälle n (%) | Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ¹ | Teilnehmer N | COVID-19-Fälle n (%) | Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen ¹ | |
| Primärer Wirksamkeitsendpunkt | | | | | | | |
| Alle Teilnehmer | 7.020 | 10 (0,1) | 6,53 | 7.019 | 96 (1,4) | 63,43 | 89,7 % (80,2; 94,6) ^{2, 3} |
| Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts | | | | | | | |
| Alter 18 bis 64 Jahre | 5.067 | 9 (0,2) | 12,30 | 5.062 | 87 (1,7) | 120,22 | 89,8 % (79,7; 94,9) ² |
| Alter 65 bis 84 Jahre | 1.953 | 1 (0,10) ² | --- | 1.957 | 9 (0,9) ² | --- | 88,9 % ⁴ (20,2; 99,7) ⁴ |

¹ Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen.

² Basierend auf einem log-linearen Modell des Auftretens mittels modifizierter Poisson-Regression mit logarithmischer Verknüpfungsfunktion, Behandlungsgruppe und Strata (Altersgruppe und gepoolte Region) als feste Effekte und robuster Fehlervarianz [Zou 2004].

³ Erfüllte das Erfolgskriterium des primären Wirksamkeitsendpunkts mit einer LBCI > 30 %, die Wirksamkeit wurde in der Zwischenanalyse bestätigt.

⁴ Basierend auf dem Clopper-Pearson-Modell (aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen), 95 %-KI berechnet anhand der exakten Binomialmethode nach Clopper-Pearson, bereinigt um die gesamte Überwachungszeit.

keiner Veränderung der Immunantwort für den Grippeimpfstoff, gemessen im Hämagglutinationshemmtest (HHT). Es wurde eine 30%ige Verringerung der Antikörperantworten auf Nuvaxovid festgestellt, bewertet mittels Anti-Spike-IgG-Assay, mit vergleichbaren Serokonversionsraten wie bei Teilnehmern ohne gleichzeitige Grippeimpfung (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Studie 3 (2019nCoV-501)

Studie 3 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebo-kontrollierte Phase-IIa/b-Studie bei HIV-negativen Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren und Menschen, die mit HIV leben (PLWH [people living with HIV]), im Alter von 18 bis 64 Jahren in Südafrika. PLWH waren medizinisch stabil (frei von opportunistischen Infektionen), erhielten eine hochaktive und stabile antiretrovirale Therapie und hatten eine HIV-1-Viruslast von < 1.000 Kopien/ml.

Die Aufnahme wurde im November 2020 abgeschlossen.

Das primäre Wirksamkeitsanalyse-Set (PP-EFF) umfasste 2.770 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 1.408) oder Placebo (n = 1.362) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen.

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 28 Jahre (Bereich: 18 bis 84 Jahre); 40 % waren weiblich; 91 % waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 5 % waren Weiße, 3 % waren gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Asiaten, 2 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 5,5 % waren HIV-positiv.

Insgesamt 147 symptomatische leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19-Fälle unter allen erwachsenen Teilnehmern, seronegativ (auf SARS-CoV-2) bei Baseline, flossen in die vollständige Analyse (PP-EFF-Analyseset) für den primären Wirksamkeitsendpunkt ein, wobei 51 (3,62 %) Fälle auf Nuvaxovid und 96 (7,05 %) Fälle auf Placebo entfielen. Daraus ergibt sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid von 48,6 % (95 %-KI: 28,4; 63,1).

Die Ergebnisse spiegeln den Zeitraum wider, in dem die Variante B.1.351 (Beta) in Südafrika zirkulierte.

Booster-Dosis

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach der Booster-Dosis Studie 2019nCoV-101, Teil 2

Die Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis Nuvaxovid wurde in einer laufenden randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten klinischen Studie der Phase II (Studie 2019nCoV-101, Teil 2) an gesunden Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren geprüft, die zu Studienbeginn seronegativ auf SARS-CoV-2 waren. Insgesamt erhielten 254 Teilnehmer (vollständiges Analyseset) zwei Dosen Nuvaxovid

(0,5 ml, 5 Mikrogramm im Abstand von 3 Wochen) als Grundimmunisierung. Eine Untergruppe von 104 Teilnehmern erhielt eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach Verabreichung der 2. Dosis der Grundimmunisierung. Eine einzelne Booster-Dosis Nuvaxovid rief einen etwa 96-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 63 vor dem Booster (Tag 189) auf einen GMT von 6.023 nach dem Booster (Tag 217), sowie eine etwa 4,1-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 1.470 (14 Tage nach Dosis 2) hervor.

Studie 2019nCoV-501

In Studie 3, einer randomisierten, placebo-kontrollierten, beobachterverblindeten Studie der Phase IIa/b wurde die Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis an gesunden HIV-negativen erwachsenen Teilnehmern im Alter von 18 bis 84 Jahren und medizinisch stabilen PLWH im Alter von 18 bis 64 Jahren geprüft, die zu Studienbeginn seronegativ auf SARS-CoV-2 waren. Insgesamt erhielten 1.173 Teilnehmer (PP-IMM-Analyseset) eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (Tag 201). Es wurde ein etwa 52-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 69 vor dem Booster (Tag 201) auf einen GMT von 3.600 nach dem Booster (Tag 236), sowie eine etwa 5,2-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 694 (14 Tage nach Dosis 2) beobachtet.

Sicherheit und Immunogenität von COVID-19-Impfstoffen, die als Booster-Dosen nach einer Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff verabreicht wurden, wurden in einer unabhängigen Studie im Vereinigten Königreich untersucht.

Die unabhängige, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, von Prüfern initiierte Studie der Phase II (CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) untersuchte die Immunogenität eines Boosters bei Erwachsenen ab einem Alter von 30 Jahren, die bisher keine vom Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten. Nuvaxovid wurde frühestens 70 Tage nach einer Grundimmunisierung mit ChAdOx1 nCov-19 (Oxford–AstraZeneca) oder frühestens 84 Tage nach einer Grundimmunisierung mit BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) verabreicht. Die mit einem Wildtyp-Assay gemessenen Titer der neutralisierenden Antikörper wurden 28 Tage nach Verabreichung der Booster-Dosis bestimmt. Innerhalb der Gruppe, die Nuvaxovid bekam, hatten 115 Teilnehmer eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen ChAdOx1 nCov-19 und 114 Teilnehmer eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen BNT162b2 erhalten, bevor sie eine einzelne Booster-Dosis (0,5 ml) Nuvaxovid erhielten. Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) zeigte eine Auffrischungswirkung, die unabhängig von dem Impfstoff war, der für die Grundimmunisierung benutzt wurde.

Booster-Dosis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Wirksamkeit der Booster-Dosis Nuvaxovid bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wird aus Daten abgeleitet, die

für die Booster-Dosis des Impfstoffs bei Erwachsenen in den Studien 2019nCoV-101 und 2019nCoV-501 erfasst wurden, da Nuvaxovid bei Jugendlichen nachweislich eine vergleichbare Immunantwort und Wirksamkeit nach der Grundimmunisierung wie bei Erwachsenen auslöst und auch die Fähigkeit zur Verstärkung der durch den Impfstoff hervorgerufenen Immunantwort bei Erwachsenen nachgewiesen wurde.

Ältere Patienten

Nuvaxovid wurde bei Personen im Alter von mindestens 18 Jahren untersucht. Die Wirksamkeit von Nuvaxovid war bei älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Personen (18 bis 64 Jahre) für die Grundimmunisierung gleich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nuvaxovid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokaler Toleranz sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Genotoxizität und Karzinogenität

In-vitro-Studien zur Genotoxizität wurden mit dem Matrix-M-Adjuvans durchgeführt. Das Adjuvans erwies sich als nicht genotoxisch. Untersuchungen zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Eine Karzinogenität ist nicht zu erwarten.

Reproduktionstoxizität

Eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurde an weiblichen Ratten durchgeführt, denen vier intramuskuläre Dosen (zwei vor der Paarung, zwei während der Trächtigkeit) von 5 Mikrogramm SARS-CoV-2-rS-Protein (etwa 200-facher Überschuss im Vergleich zur menschlichen Dosis von 5 Mikrogramm auf Basis des Gewichts) mit 10 Mikrogramm Matrix-M-Adjuvans (etwa 40-facher Überschuss im Vergleich zur menschlichen Dosis von 50 Mikrogramm auf Basis des Gewichts) verabreicht wurden. Es wurden keine impfstoffbezogenen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit oder die Entwicklung des Embryos/Fötus und der Nachkommen bis zum postnatalen Tag 21 beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans (Matrix-M)

Cholesterol
Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- α -Tocopherol)
Kaliumdihydrogenphosphat
Kaliumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 2 H₂O
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Für Adjuvans: siehe auch Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche

12 Monate bei 2 °C bis 8 °C, vor Licht geschützt.

Ungeöffneter Nuvaxovid XBB.1.5-Impfstoff ist bei 25 °C bis zu 12 Stunden nachweislich stabil. Eine Aufbewahrung bei 25 °C entspricht nicht den empfohlenen Aufbewahrungs- oder Transportbedingungen, die Angabe kann jedoch als Entscheidungshilfe bezüglich der Verwendung im Falle von vorübergehenden Temperaturabweichungen während der 12-monatigen Lagerung bei 2 °C bis 8 °C dienen.

Angebrochene Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch über 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C) ab dem Zeitpunkt des ersten Nadeleinstichs bis zur Verabreichung wurde belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff nach Anbruch (erster Nadeleinstich) sofort verwendet werden. Wird der Impfstoff nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Anwenders. Sie sollten 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C) nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosen-Durchstechflasche Durchstechflasche mit 5 Dosen

2,5 ml Dispersion in einer Durchstechflasche (Glasart 1) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einer Aluminiumversiegelung mit blauem Kunststoff-Flip-Off.

Jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen zu je 0,5 ml.

Packungsgröße: 2 Mehrdosen-Durchstechflaschen oder 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung

Dieser Impfstoff sollte von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen gehandhabt werden, um die Sterilität jeder Dosis zu gewährleisten.

Vorbereitung für die Anwendung

- Der Impfstoff ist gebrauchsfertig.
- Der ungeöffnete Impfstoff soll bei 2 °C bis 8 °C im Umkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton im Kühlschrank.
- Notieren Sie das Datum und die Uhrzeit des Verwerfens auf dem Etikett der Durchstechflasche. Innerhalb von 12 Stunden nach dem ersten Anbruch aufbrauchen.

Prüfung der Durchstechflasche

- Schwenken Sie die Mehrdosen-Durchstechflasche vor und zwischen den einzelnen Dosisentnahmen vorsichtig. Nicht schütteln.
- Jede Mehrdosen-Durchstechflasche enthält eine farblose bis gelbliche, klare bis leicht opaleszente Dispersion, die frei von sichtbaren Partikeln ist.
- Unterziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbung. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn Sie eines der beiden feststellen.

Verabreichung des Impfstoffs

- Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um zu gewährleisten, dass das Maximum von 5 Dosen (2,5-ml-Durchstechflaschen) zu jeweils 0,5 ml entnommen werden kann.
- Jede 0,5-ml-Dosis wird in eine sterile Kanüle und sterile Spritze aufgezogen, welche mittels intramuskulärer Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, verabreicht wird.
 - Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.
 - Überschüssiger Impfstoff aus mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Aufbewahrung nach dem Anbruch

- Bewahren Sie die angebrochene Durchstechflasche nach dem ersten Anbruch für bis zu 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder bei Raumtemperatur (maximal 25 °C) für bis zu 6 Stunden auf, siehe Abschnitt 6.3.

Verwerfen

- Verwerfen Sie diesen Impfstoff, wenn er nach dem ersten Anbruch der Durchstechflasche nicht innerhalb von 12 Stunden bei Lagerung zwischen 2 °C und 8 °C beziehungsweise innerhalb von 6 Stunden im Falle einer Lagerung bei Raumtemperatur aufgebraucht wird, siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
Tschechien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

| | |
|------------------|---|
| EU/1/21/1618/006 | 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen (5 Dosen pro Durchstechflasche) |
| EU/1/21/1618/008 | 2 Mehrdosen-Durchstechflaschen (5 Dosen pro Durchstechflasche) |

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Stand der Information: November 2023

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt