

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Es handelt sich hierbei um Mehrdosen-Durchstechflaschen, die 5 oder 10 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 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 Anwendungsbereiche

Nuvaxovid 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

##### *Grundimmunisierung*

##### *Personen ab 12 Jahren*

Nuvaxovid wird intramuskulär in 2 Dosen zu je 0,5 ml verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen, siehe Abschnitt 5.1.

### Austauschbarkeit

Es liegen keine Daten zur Austauschbarkeit von Nuvaxovid mit anderen COVID-19-Impfstoffen zur Vervollständigung der Grundimmunisierung vor. Personen, die eine erste Dosis Nuvaxovid erhalten haben, sollten zur Vervollständigung der Grundimmunisierung eine zweite Dosis Nuvaxovid erhalten.

### Booster-Dosis

#### Booster-Dosis für Personen ab 12 Jahren

Personen ab 12 Jahren kann etwa 3 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid eine Booster-Dosis Nuvaxovid (0,5 ml) intramuskulär verabreicht werden (homologe Booster-Dosis). Nuvaxovid kann auch Personen ab 18 Jahren als Booster-Dosis verabreicht werden, die eine Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem adenoviralen Vektorimpfstoff (heterologe Booster-Dosis) erhalten haben. Das Dosierungsintervall für die heterologe Booster-Dosis entspricht dem zugelassenen Intervall für eine Booster-Dosis mit dem Impfstoff, der für die Grundimmunisierung verabreicht wurde, siehe Abschnitt 5.1.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuvaxovid bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

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

### Art der Anwendung

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Nuvaxovid 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 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 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 in die Muttermilch übergeht.

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

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils nach der Grundimmunisierung

#### *Teilnehmer ab 18 Jahren*

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung einer Dosis Nuvaxovid im Rahmen der Grundimmunisierung waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (14 %). 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: bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren gegenüber Personen im Alter ab 65 Jahren.

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

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff wurde eine höhere Häufigkeit lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle von Nuvaxovid (70,1 % nach der 1. Dosis und 85,0 % nach der 2. Dosis) sowie von systemischen Nebenwirkungen (60,1 % nach der 1. Dosis und 69,7 % nach der 2. Dosis) beobachtet.

#### *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*

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Erhalt einer Booster-Dosis Nuvaxovid nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen berichtet wurden, waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (73 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung (53 %), Muskelschmerzen (52 %), und Kopfschmerzen (46 %), Unwohlsein (41 %) 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.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeitskategorien auf der Sicherheit von Nuvaxovid, die in folgenden Studien untersucht wurde: In 5 klinischen Studien mit insgesamt 30 070 Teilnehmern ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung mit Nuvaxovid erhalten haben (die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der 2. Dosis betrug 84 Tage), und in einer klinischen Studie, in der 13 354 Teilnehmer mindestens 6 Monate nach der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung eine Booster-Dosis des Impfstoffes erhalten haben (im Median lagen 11 Monate zwischen dem Abschluss der Grundimmunisierung und der Booster-Dosis).

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

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 erscheinen die Nebenwirkung nach abnehmendem Schweregrad.

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

Systemorgan-klasse gemäß MedDRA	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10\,000$ 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				Parästhesie Hypoästhesie
Herzerkrankungen					Myokarditis Perikarditis
Gefäßerkrankungen			Hypertonie <sup>d</sup>		

Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit oder Erbrechen <sup>a</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Myalgie <sup>a</sup> Arthralgie <sup>a</sup>				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Ermüdung <sup>a</sup> Unwohlsein <sup>a, b</sup>	Rötung an der Injektionsstelle <sup>a, c</sup> Schwellung an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Fieber <sup>e</sup> 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.

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben 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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Nuvaxovid besteht aus gereinigtem rekombinantem Volllängen-Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2, 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.

#### 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.

#### *Studie 1 (2019nCoV-301)*

Studie 1 war eine 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 Studienerweiterung 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 aufgenommen wie solche mit gut kontrollierter HIV-Infektion.

Die Aufnahme von Erwachsenen wurde im Februar 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden 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 bedingte Zulassung 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 24 784 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 16\,898$ ) oder Placebo ( $n = 7\,886$ ) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21, Median 21 Tage [IQR 21–23], Bereich 20–60) 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 = 14 908) waren 18 bis 64 Jahre alt und 12 % (n = 1 990) 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. 16 100 (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]  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immunmangel-Virus (HIV). Andere Hochrisiko-Merkmale waren ein Alter  $\geq 65$  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 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung<sup>1</sup> – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301**

Untergruppe	Nuvaxovid			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit in % (95 %-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>2</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>3</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53 % (83,31; 95,70) <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>3</sup> 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  $VE = 100 \times (1 - \text{relatives Risiko})$  (Zou 2004).

<sup>4</sup> Erfüllte das Erfolgskriterium des primären Wirksamkeitsendpunkts mit einer Untergrenze des Konfidenzintervalls (LCI)  $> 30$  % bei der geplanten primären konfirmatorischen Auswertung.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Auftretens von COVID-19 ab sieben Tage nach Dosis 2 lag bei 91,53 % (95 %-KI: 83,31; 95,70). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 16 880 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 7 886 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ergaben vergleichbare Wirksamkeitspunktschätzungen 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  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 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 unter Überwachung eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 70 der 90 Endpunktfälle vor (78 %). Von diesen wurden 54 von 70 (77 %) als besorgniserregende Varianten oder Varianten unter Überwachung identifiziert. Die am

häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten/Varianten unter Überwachung waren Alpha mit 52/90 Fällen (58 %), Beta (2/90; 2 %), Gamma (3/90; 3 %), Iota mit 9/90 Fällen (10 %) und Epsilon (19/90; 21 %).

#### *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, placebokontrollierten 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 Wirksamkeitspunktschätzung 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 3 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 ≥ 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.

**Tabelle 3: 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)<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup>	GMT 95 %-KI <sup>2</sup>	GMR 95 %-KI <sup>2</sup>
<b>Mikroneutralisation (1/Verdünnung)</b>	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) <sup>3</sup>

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.

<sup>1</sup> Die Tabelle enthält nur Teilnehmer aus der Gruppe mit dem aktiven Impfstoff.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

### Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte 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 Immunmangelkrankheit, 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 kontinuierlicher 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 13 971 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 6 979) oder Placebo (n = 6 992) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen (Tabelle 4).

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 = 5 039) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % (n = 1 940) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 95 % 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.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Ausbruchs von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 betrug 87,2 % (95 %-KI: 78,1; 92,5). Im PP-EFF-Analyseset wurden bei den 6 979 Nuvaxovid-Teilnehmern keine Fälle von schwerer COVID-19 gemeldet im Vergleich zu 6 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 6 992 Placebo-Empfängern.

**Tabelle 4: 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			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit in % (95 %-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>1</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>1</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2 % (78,1; 92,5) <sup>2,3</sup>
<b>Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts</b>							
Alter 18 bis 64 Jahre	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1 % (79,7; 94,9) <sup>2</sup>
Alter 65 bis 84 Jahre	1 940	2 (0,1) <sup>2</sup>	7,08	1 950	8 (0,4) <sup>2</sup>	28,33	75,0 % <sup>4</sup> (-25,3; 97,4) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>2</sup> 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].

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

<sup>4</sup> 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.

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 118 der 131 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 80 von 118 (68 %) als Alpha-Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

#### *Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs*

Insgesamt 429 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 217 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 212 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 = 190) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 94 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 6 % (n = 12) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 86 % waren Weiße, 14 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu 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, placebokontrollierte 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 2 769 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 1\,413$ ) oder Placebo ( $n = 1\,356$ ) 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); 39 % waren weiblich; 94 % waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 5 % waren Weiße, 3 % waren gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Asiaten, 2 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 5,4 % waren HIV-positiv.

Insgesamt 168 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 57 (4,0 %) Fälle auf Nuvaxovid und 111 (8,2 %) Fälle auf Placebo entfielen. Daraus ergibt sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid von 50,7 % (95 %-KI: 32,8; 63,9).

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*

##### *Studie 2019nCoV-101, Teil 2*

Die Sicherheit und Immunogenität einer Booster-Dosis Nuvaxovid wurde in einer 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 84,8-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 68,3 vor dem Booster (Tag 189) auf einen GMT von 5 834,3 nach dem Booster (Tag 217), sowie eine etwa 6,8-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 855,2 (14 Tage nach Dosis 2) hervor.

### *Studie 2019nCoV-501*

In Studie 3, einer randomisierten, placebokontrollierten, 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 1 169 Teilnehmer (PP-IMM-Analyseset) eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (Tag 201). Es wurde ein etwa 52,2-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 69 vor dem Booster (Tag 201) auf einen GMT von 3 603 nach dem Booster (Tag 236), sowie eine etwa 5,2-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 690 (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 Prüfärzten 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 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 ( $\geq 65$  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 H<sub>2</sub>O  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
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- $\alpha$ -Tocopherol)  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Kaliumchlorid  
Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O  
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

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

Ungeöffneter Nuvaxovid-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 9-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 Umschlag 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

#### *Durchstechflasche mit 10 Dosen*

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

Jede Durchstechflasche enthält 10 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 Umschlag aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umschlag 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) oder 10 Dosen (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**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/21/1618/001	10 Mehrdosen-Durchstechflaschen (10 Dosen pro Durchstechflasche)
EU/1/21/1618/002	10 Mehrdosen-Durchstechflaschen (5 Dosen pro Durchstechflasche)
EU/1/21/1618/003	2 Mehrdosen-Durchstechflaschen (10 Dosen pro Durchstechflasche)
EU/1/21/1618/004	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**

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

▼ 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 Einzeldosis-Durchstechflaschen und Mehrdosen-Durchstechflaschen.

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche enthält eine Dosis zu 0,5 ml, siehe Abschnitt 6.5.

Eine Mehrdosen-Durchstechflasche enthält 5 Dosen zu je 0,5 ml pro Durchstechflasche, 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  $\geq 65$  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

Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung 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 weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) 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 häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung einer Dosis Nuvaxovid im Rahmen der Grundimmunisierung waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (14 %). 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: bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren gegenüber Personen im Alter ab 65 Jahren.

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

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff wurde eine höhere Häufigkeit lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle von Nuvaxovid (70,1 % nach der 1. Dosis und 85,0 % nach der 2. Dosis) sowie von systemischen Nebenwirkungen (60,1 % nach der 1. Dosis und 69,7 % nach der 2. Dosis) beobachtet.

#### *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*

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Erhalt einer Booster-Dosis Nuvaxovid nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen berichtet wurden, waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (73 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung (53 %), Muskelschmerzen (52 %), und Kopfschmerzen (46 %), Unwohlsein (41 %) 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 (Omicron-anangepasstes 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

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeitskategorien auf der Sicherheit von Nuvaxovid, die in folgenden Studien untersucht wurde: In 5 klinischen Studien mit insgesamt 30 070 Teilnehmern ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung mit Nuvaxovid erhalten haben (die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der 2. Dosis betrug 84 Tage), und in einer klinischen Studie, in der 13 354 Teilnehmer mindestens 6 Monate nach der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung eine Booster-Dosis des Impfstoffes erhalten haben (im Median lagen 11 Monate zwischen dem Abschluss der Grundimmunisierung und der Booster-Dosis).

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

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 erscheinen die Nebenwirkung nach abnehmendem Schweregrad.

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

Systemorgan-klasse 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 verfügbarer Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				Parästhesie Hypoästhesie
Herzerkrankungen					Myokarditis Perikarditis
Gefäßerkrankungen			Hypertonie <sup>d</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit oder Erbrechen <sup>a</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie <sup>a</sup> Arthralgie <sup>a</sup>				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Ermüdung <sup>a</sup> Unwohlsein <sup>a, b</sup>	Rötung an der Injektionsstelle <sup>a, c</sup> Schwellung an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Fieber <sup>e</sup> 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.

## 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben 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.

# **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

### Wirkmechanismus

Nuvaxovid XBB.1.5 besteht aus gereinigtem rekombinantem Volllängen-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-anangepasstes 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 bivalenter Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5). Die Booster-Dosen wurden im Median 11 bis 13 Monate nach der letzten Impfung verabreicht. Die GMR und Seroresponse-Raten wurden 1 Monat nach der Impfung bewertet.

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf die Werte des Pseudovirus-Neutralisationstitors ( $ID_{50}$ ) und der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Seroresponse-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  $ID_{50}$ -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-ID<sub>50</sub> 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-ID<sub>50</sub> für den bivalenten Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) zeigt.

Die Nichtunterlegenheit der Seroresponse-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 Seroresponse > -5 % betrug. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 2.

Die explorativen Immunogenitätsanalysen umfassten eine Beurteilung des GMT-Verhältnisses (ID<sub>50</sub>) sowie der Unterschiede zwischen den Seroresponse-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 Seroresponse-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.

**Tabelle 2: Neutralisationstiter (ID<sub>50</sub>) für Omicron BA.5 und Wuhan-Pseudovirus sowie Seroresponse-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)						
<b>Omicron BA.5 Pseudovirus-Neutralisation</b>									
<b>Baseline<sup>1</sup></b>									
n1	236	227	231						
GMT (ID <sub>50</sub> )	<b>348,4</b>	<b>326,6</b>	<b>293,3</b>						
95%-KI <sup>2</sup>	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6						
<b>Tag 28</b>									
n1	235	227	231	<b>GMTR, LB des 95%-KI &gt; 1,0, Kriterium für Überlegenheit</b>					
Bereinigte GMT <sup>3</sup>	<b>1279,1</b>	<b>515,1</b>	<b>1017,8</b>	2,0 <b>JA</b>	2,5 NT	1,3 NT			
95%-KI <sup>2</sup>	1119,7; 1461,1	450,4; 589,0	891,0; 1162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50			
GMFR bezogen auf Tag 0	<b>4,4</b>	<b>1,8</b>	<b>3,6</b>						

95 % KI <sup>2</sup>	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	SRR-Differenz <sup>6</sup> , LB des 95%-KI > -5 %, Kriterium für Nichtunterlegenheit		
SRR $\geq$ 4-facher Anstieg, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 <b>JA</b>	33,2 NT	5,7 NT
95%-KI <sup>5</sup>	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
<b>Neutralisierung gegen das angestammte Pseudovirus (Wuhan)</b>						
<b>Baseline<sup>1</sup></b>						
n1	236	227	230			
GMT (ID <sub>50</sub> )	1355,4	1259,7	1222,1			
95%-KI <sup>2</sup>	1141,7; 1609,2	1044,1; 1519,8	1024,5; 1457,9			
<b>Tag 28</b>						
n1	236	227	231	<b>GMTR</b> LB des 95%-KI > 0,67, Kriterium für Nichtunterlegenheit		
Bereinigte GMT <sup>3</sup>	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 <b>JA</b>	0,9	0,9
95%-KI <sup>2</sup>	1766,6; 2310,1	1926,4; 2525,1	1932,9; 2529,3	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 <sup>2</sup>	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	SRR-Differenz <sup>6</sup>		
SRR $\geq$ 4-facher Anstieg, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95%-KI <sup>5</sup>	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; ID<sub>50</sub> = 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.

<sup>1</sup> Die Baseline definierte sich als letzte nichtfehlende Beurteilung vor der Booster-Impfung.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 Impfgruppen wurden für jeden paarweisen Vergleich nur die Daten aus zwei Gruppen verwendet. Anschließend wurde der Hauptunterschied zwischen den Impfgruppen und zugehörigen KI-Grenzen potenziert, um das GMT-Verhältnis (ID<sub>50</sub>) und den zugehörigen 95%-KI zu ermitteln.

<sup>4</sup> Die SRR wurde definiert als Prozentsatz der Teilnehmer, die bei jedem Termin nach der Impfung einen Titer mit  $\geq$  4-fachem Anstieg des ID<sub>50</sub>-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.

<sup>5</sup> Das 95% KI für die SRR wurde mithilfe der Clopper-Pearson-Methode ermittelt.

<sup>6</sup> Das 95% KI für die Unterschiede bei der SRR wurde mithilfe der Miettinen-Nurminen-Methode bestimmt.

## *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.

#### *Studie 1 (2019nCoV-301)*

Studie 1 war eine 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 Studienerweiterung 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 Immunschwächerkrankheit; 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 aufgenommen wie solche mit gut kontrollierter HIV-Infektion.

Die Aufnahme von Erwachsenen wurde im Februar 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden 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 bedingte Zulassung 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 24 784 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 16\ 898$ ) oder Placebo ( $n = 7\ 886$ ) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21, Median 21 Tage [IQR

21–23], Bereich 20–60) 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 % ( $n = 14\ 908$ ) waren 18 bis 64 Jahre alt und 12 % ( $n = 1\ 990$ ) 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. 16 100 (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]  $\geq 30\text{ kg/m}^2$ ), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immunmangel-Virus (HIV). Andere Hochrisiko-Merkmale waren ein Alter  $\geq 65$  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.

**Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung<sup>1</sup> – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301**

Untergruppe	Nuvaxovid			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit in % (95%-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>2</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>3</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53 % (83,31; 95,70) <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>3</sup> 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  $VE = 100 \times (1 - \text{relatives Risiko})$  (Zou 2004).

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

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Auftretens von COVID-19 ab sieben Tage nach Dosis 2 lag bei 91,53 % (95 %-KI: 83,31; 95,70). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 16 880 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 7 886 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ergaben vergleichbare Wirksamkeitspunktschätzungen 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  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 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 unter Überwachung eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 70 der 90 Endpunktfälle vor (78 %). Von diesen wurden 54 von 70 (77 %) als besorgniserregende Varianten oder Varianten unter Überwachung identifiziert. Die am häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten/Varianten unter Überwachung waren Alpha mit 52/90 Fällen (58 %), Beta (2/90; 2 %), Gamma (3/90; 3 %), Iota mit 9/90 Fällen (10 %) und Epsilon (19/90; 21 %).

#### *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, placebokontrollierten 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 Wirksamkeitspunktschätzung 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-Immunogenität (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 ≥ 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.

**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)<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup>	GMT 95%-KI <sup>2</sup>	GMR 95%-KI <sup>2</sup>
<b>Mikroneutralisation (1/Verdünnung)</b>	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) <sup>3</sup>

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.

<sup>1</sup> Die Tabelle enthält nur Teilnehmer aus der Gruppe mit dem aktiven Impfstoff.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

### Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte 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 Immunmangelkrankheit, 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 kontinuierlicher 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 13 971 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 6 979) oder Placebo (n = 6 992) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine ausschließende 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 = 5 039) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % (n = 1 940) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 95 % 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.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Ausbruchs von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 betrug 87,2 % (95 %-KI: 78,1; 92,5). Im PP-EFF-Analyseset wurden bei den 6 979 Nuvaxovid-Teilnehmern keine Fälle von schwerer COVID-19 gemeldet im Vergleich zu 6 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 6 992 Placebo-Empfängern.

**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)**

Unter- gruppe	Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm)			Placebo			Impfstoff- wirksamkeit in % (95%-KI)
	Teil- nehmer N	COVID- 19-Fälle n (%)	Inzidenz- rate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>1</sup>	Teil- nehmer N	COVID- 19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>1</sup>	

<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2 % (78,1; 92,5) <sup>2</sup> <sup>3</sup>
<b>Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts</b>							
Alter 18 bis 64 Jahre	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1 % (78,8; 93,3) <sup>2</sup>
Alter 65 bis 84 Jahre	1 940	2 (0,1) <sup>2</sup>	7,08	1 950	8 (0,4) <sup>2</sup>	28,33	75,0 % (-25,3; 97,4) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>2</sup> 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].

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

<sup>4</sup> 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.

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 118 der 131 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 80 von 118 (68 %) als Alpha-Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

#### *Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs*

Insgesamt 429 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 217 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 212 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 = 190) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 94 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 6 % (n = 12) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 86 % waren Weiße, 14 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu 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, placebokontrollierte 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 2 769 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 1 413) oder Placebo (n = 1 356) 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); 39 % waren weiblich; 94 % waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 5 % waren Weiße, 3 % waren gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Asiaten, 2 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 5,4 % waren HIV-positiv.

Insgesamt 168 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 57 (4,0 %) Fälle auf Nuvaxovid und 111 (8,2 %) Fälle auf Placebo entfielen. Daraus ergibt sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid von 50,7 % (95 %-KI: 32,8; 63,9).

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 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 84,8-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 68,3 vor dem Booster (Tag 189) auf einen GMT von 5 834,3 nach dem Booster (Tag 217), sowie eine etwa 6,8-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 855,2 (14 Tage nach Dosis 2) hervor.

#### *Studie 2019nCoV-501*

In Studie 3, einer randomisierten, placebokontrollierten, 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 1 169 Teilnehmer (PP-IMM-Analyseset) eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (Tag 201). Es wurde ein etwa 52,2-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 69 vor dem Booster (Tag 201) auf einen GMT von 3 603 nach dem Booster (Tag 236), sowie eine etwa 5,2-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 690 (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 Prüfärzten 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 ( $\geq 65$  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 H<sub>2</sub>O  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
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- $\alpha$ -Tocopherol)  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Kaliumchlorid  
Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O  
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

9 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 9-monatigen Lagerung bei 2 °C bis 8 °C dienen.

#### Angebrochene Mehrdosen-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.

#### Angebrochene Einzeldosis-Durchstechflasche

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff nach Anbruch (erster Nadeleinstich) sofort verwendet werden. Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen, siehe Abschnitt 6.6.

### **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

### Einzeldosis-Durchstechflasche

0,5 ml Dispersion in einer Durchstechflasche (Glasart 1) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einer Aluminiumversiegelung mit blauem Kunststoff-Flip-Off.

Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis zu 0,5 ml.

Packungsgröße: 1 Einzeldosis-Durchstechflasche oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen

### Mehrdosen-Durchstechflasche

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 Umlaufkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umlaufkarton im Kühlschrank.
- Einzeldosis-Durchstechflasche
  - Nach der Entnahme und Verabreichung einer Einzeldosis von 0,5 ml ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.
- Mehrdosen-Durchstechflasche
  - Nach dem ersten Anbruch bei 2 °C bis 8 °C lagern und innerhalb von 12 Stunden aufbrauchen beziehungsweise im Falle einer Lagerung bei Raumtemperatur (maximal 25 °C) innerhalb von 6 Stunden. Notieren Sie das Datum und die Uhrzeit des Verwerfens auf dem Etikett der Durchstechflasche.

#### *Prüfung der Durchstechflasche*

- Schwenken Sie die Durchstechflasche vor der Entnahme der Dosis vorsichtig. Nicht schütteln. Die Mehrdosen-Durchstechflasche vor der Entnahme jeder weiteren Dosis vorsichtig schütteln.
- Jede 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 aus der Einzeldosis-Durchstechflasche eine Dosis zu 0,5 ml und aus der Mehrdosen-Durchstechflasche (2,5-ml-Durchstechflaschen) das Maximum von 5 Dosen 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 der Mehrdosen-Durchstechflasche nach dem Anbruch*

- Bewahren Sie die angebrochene Mehrdosen-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*

- Einzeldosis-Durchstechflasche
  - Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.
- Mehrdosen-Durchstechflasche
  - 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**

Sanofi Winthrop Industrie  
 82 Avenue Raspail  
 94250 Gentilly  
 Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

- |                  |  |
|------------------|--|
| EU/1/21/1618/005 | 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis) |
| EU/1/21/1618/006 | 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen (jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen)   |
| EU/1/21/1618/008 | 2 Mehrdosen-Durchstechflaschen (jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen)    |
| EU/1/21/1618/010 | 1 Einzeldosis-Durchstechflasche (jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis)   |

**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**

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

▼ 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 JN.1 Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Es handelt sich hierbei um Einzeldosis-Durchstechflaschen.

Eine Einzeldosis-Durchstechflasche enthält eine Dosis zu 0,5 ml, siehe Abschnitt 6.5.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm des Spike-Proteins\* von SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) 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 JN.1 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 JN.1 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 JN.1 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 JN.1 bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Ältere Patienten*

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

### Art der Anwendung

Nuvaxovid JN.1 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 JN.1 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

Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt. Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Nuvaxovid JN.1 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 weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) 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 JN.1 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 JN.1 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 JN.1 in die Muttermilch übergeht.

Es wird angenommen, dass Nuvaxovid JN.1 keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Nuvaxovid JN.1 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 JN.1 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 häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung einer Dosis Nuvaxovid im Rahmen der Grundimmunisierung waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (14 %). 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: bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren gegenüber Personen im Alter ab 65 Jahren.

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

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff wurde eine höhere Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen an der Injektionsstelle von Nuvaxovid (70,1 % nach der 1. Dosis und 85,0 % nach der 2. Dosis) sowie systemischer Nebenwirkungen (60,1 % nach der 1. Dosis und 69,7 % nach der 2. Dosis) beobachtet.

#### *Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren*

Die Sicherheit von Nuvaxovid bei Jugendlichen wurde in einer Zwischenanalyse des pädiatrischen Erweiterungssteils 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*

Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Erhalt einer Booster-Dosis Nuvaxovid nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen berichtet wurden, waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (73 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung (53 %), Muskelschmerzen (52 %), und Kopfschmerzen (46 %), Unwohlsein (41 %) 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 JN.1 (Omicron-anangepasstes Nuvaxovid)*

Die Sicherheit von Nuvaxovid JN.1 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

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeitskategorien auf der Sicherheit von Nuvaxovid, die in folgenden Studien untersucht wurde: In 5 klinischen Studien mit insgesamt 30 070 Teilnehmern ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung mit Nuvaxovid erhalten haben (die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der 2. Dosis betrug 84 Tage), und in einer klinischen Studie, in der 13 354 Teilnehmer mindestens 6 Monate nach der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung eine Booster-Dosis des Impfstoffes erhalten haben (im Median lagen 11 Monate zwischen dem Abschluss der Grundimmunisierung und der Booster-Dosis).

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

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 erscheinen die Nebenwirkung nach abnehmendem Schweregrad.

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

Systemorgan-klasse 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 verfügbarer Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				Parästhesie Hypoästhesie
Herzerkrankungen					Myokarditis Perikarditis
Gefäßerkrankungen			Hypertonie <sup>d</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit oder Erbrechen <sup>a</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie <sup>a</sup> Arthralgie <sup>a</sup>				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Ermüdung <sup>a</sup> Unwohlsein <sup>a, b</sup>	Rötung an der Injektionsstelle <sup>a, c</sup> Schwellung an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Fieber <sup>e</sup> 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.

## 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben 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.

# **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

### Wirkmechanismus

Nuvaxovid JN.1 besteht aus gereinigtem rekombinantem Volllängen-Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 Omicron JN.1, 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 JN.1 (Omicron-anangepasstes Nuvaxovid)*

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

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf die Werte des Pseudovirus-Neutralisationstitors ( $ID_{50}$ ) und der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Seroresponse-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  $ID_{50}$ -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-ID<sub>50</sub> 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-ID<sub>50</sub> für den bivalenten Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) zeigt.

Die Nichtunterlegenheit der Seroresponse-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 Seroresponse > -5 % betrug. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 2.

Die explorativen Immunogenitätsanalysen umfassten eine Beurteilung des GMT-Verhältnisses (ID<sub>50</sub>) sowie der Unterschiede zwischen den Seroresponse-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 Seroresponse-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.

**Tabelle 2: Neutralisationstiter (ID<sub>50</sub>) für Omicron BA.5 und Wuhan-Pseudovirus sowie Seroresponse-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)						
<b>Omicron BA.5 Pseudovirus-Neutralisation</b>									
<b>Baseline<sup>1</sup></b>									
n1	236	227	231						
GMT (ID <sub>50</sub> )	<b>348,4</b>	<b>326,6</b>	<b>293,3</b>						
95%-KI <sup>2</sup>	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6						
<b>Tag 28</b>									
n1	235	227	231	<b>GMTR, LB des 95%-KI &gt; 1,0, Kriterium für Überlegenheit</b>					
Bereinigte GMT <sup>3</sup>	<b>1279,1</b>	<b>515,1</b>	<b>1017,8</b>	2,0 <b>JA</b>	2,5 NT	1,3 NT			
95%-KI <sup>2</sup>	1119,7; 1461,1	450,4; 589,0	891,0; 1162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50			
GMFR bezogen auf Tag 0	<b>4,4</b>	<b>1,8</b>	<b>3,6</b>						

95 % KI <sup>2</sup>	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	SRR-Differenz <sup>6</sup> , LB des 95%-KI > -5 %, Kriterium für Nichtunterlegenheit		
SRR $\geq$ 4-facher Anstieg, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	107/235 (45,5)	28/227 (12,3)	92/231 (39,8)	27,5 <b>JA</b>	33,2 NT	5,7 NT
95%-KI <sup>5</sup>	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6
<b>Neutralisierung gegen das angestammte Pseudovirus (Wuhan)</b>						
<b>Baseline<sup>1</sup></b>						
n1	236	227	230			
GMT (ID <sub>50</sub> )	1355,4	1259,7	1222,1			
95%-KI <sup>2</sup>	1141,7; 1609,2	1044,1; 1519,8	1024,5; 1457,9			
<b>Tag 28</b>						
n1	236	227	231	<b>GMTR</b> LB des 95%-KI > 0,67, Kriterium für Nichtunterlegenheit		
Bereinigte GMT <sup>3</sup>	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 <b>JA</b>	0,9	0,9
95%-KI <sup>2</sup>	1766,6; 2310,1	1926,4; 2525,1	1932,9; 2529,3	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 <sup>2</sup>	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	SRR-Differenz <sup>6</sup>		
SRR $\geq$ 4-facher Anstieg, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95%-KI <sup>5</sup>	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; ID<sub>50</sub> = 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.

<sup>1</sup> Die Baseline definierte sich als letzte nichtfehlende Beurteilung vor der Booster-Impfung.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 Impfgruppen wurden für jeden paarweisen Vergleich nur die Daten aus zwei Gruppen verwendet. Anschließend wurde der Hauptunterschied zwischen den Impfgruppen und zugehörigen KI-Grenzen potenziert, um das GMT-Verhältnis (ID<sub>50</sub>) und den zugehörigen 95%-KI zu ermitteln.

<sup>4</sup> Die SRR wurde definiert als Prozentsatz der Teilnehmer, die bei jedem Termin nach der Impfung einen Titer mit  $\geq$  4-fachem Anstieg des ID<sub>50</sub>-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.

<sup>5</sup> Das 95% KI für die SRR wurde mithilfe der Clopper-Pearson-Methode ermittelt.

<sup>6</sup> Das 95% KI für die Unterschiede bei der SRR wurde mithilfe der Miettinen-Nurminen-Methode bestimmt.

## *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.

#### *Studie 1 (2019nCoV-301)*

Studie 1 war 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 Studienerweiterung 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 Immunschwächerkrankheit; 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 aufgenommen wie solche mit gut kontrollierter HIV-Infektion.

Die Aufnahme von Erwachsenen wurde im Februar 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden 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 bedingte Zulassung 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 24 784 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 16\ 898$ ) oder Placebo ( $n = 7\ 886$ ) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21, Median 21 Tage [IQR 21–23], Bereich 20–60) 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 % ( $n = 14\ 908$ ) waren 18 bis 64 Jahre alt und 12 % ( $n = 1\ 990$ ) 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. 16 100 (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]  $\geq 30\ \text{kg}/\text{m}^2$* ), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immunmangel-Virus (HIV). Andere Hochrisiko-Merkmale waren ein Alter  $\geq 65$  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.

**Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung<sup>1</sup> – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301**

Untergruppe	Nuvaxovid			Placebo			Impfstoff-wirksamkeit in % (95%-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>2</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>3</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53 % (83,31; 95,70) <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>3</sup> 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  $VE = 100 \times (1 - \text{relatives Risiko})$  (Zou 2004).

<sup>4</sup> Erfüllte das Erfolgskriterium des primären Wirksamkeitsendpunkts mit einer Untergrenze des Konfidenzintervalls (LCI) > 30 % bei der geplanten primären konfirmatorischen Auswertung.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Auftretens von COVID-19 ab sieben Tage nach Dosis 2 lag bei 91,53 % (95 %-KI: 83,31; 95,70). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 16 880 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 7 886 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ergaben vergleichbare Wirksamkeitspunktschätzungen 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  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 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 unter Überwachung eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 70 der 90 Endpunktfälle vor (78 %). Von diesen wurden 54 von 70 (77 %) als besorgniserregende Varianten oder Varianten unter Überwachung identifiziert. Die am häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten/Varianten unter Überwachung waren Alpha mit 52/90 Fällen (58 %), Beta (2/90; 2 %), Gamma (3/90; 3 %), Iota mit 9/90 Fällen (10 %) und Epsilon (19/90; 21 %).

#### *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, placebokontrollierten 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 Wirksamkeitspunktschätzung 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-Immunogenitats (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 ≥ 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.

**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)<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup>	GMT 95%-KI <sup>2</sup>	GMR 95%-KI <sup>2</sup>
<b>Mikroneutralisation (1/Verdünnung)</b>	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) <sup>3</sup>

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.

<sup>1</sup> Die Tabelle enthält nur Teilnehmer aus der Gruppe mit dem aktiven Impfstoff.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

### Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte 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 Immunmangelkrankheit, 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 kontinuierlicher 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 13 971 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 6 979) oder Placebo (n = 6 992) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine ausschließende 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 = 5 039) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % (n = 1 940) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 95 % 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.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Ausbruchs von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 betrug 87,2 % (95 %-KI: 78,1; 92,5). Im PP-EFF-Analyseset wurden bei den 6 979 Nuvaxovid-Teilnehmern keine Fälle von schwerer COVID-19 gemeldet im Vergleich zu 6 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 6 992 Placebo-Empfängern.

**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			Impfstoff-wirksamkeit in % (95%-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>1</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>1</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	6 979	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2 % (78,1; 92,5) <sup>2,3</sup>
<b>Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts</b>							
Alter 18 bis 64 Jahre	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1 % (78,8; 93,3) <sup>2</sup>
Alter 65 bis 84 Jahre	1 940	2 (0,1) <sup>2</sup>	7,08	1 950	8 (0,4) <sup>2</sup>	28,33	75,0 % <sup>4</sup> (-25,3; 97,4) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>2</sup> 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].

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

<sup>4</sup> 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.

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 118 der 131 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 80 von 118 (68 %) als Alpha-Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

#### *Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs*

Insgesamt 429 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 217 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 212 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 = 190) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 94 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 6 % (n = 12) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 86 % waren Weiße, 14 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu keiner Veränderung der Immunantwort für den Grippeimpfstoff, gemessen im Hämaggglutinationshemmtest (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, placebokontrollierte 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 2 769 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 1\,413$ ) oder Placebo ( $n = 1\,356$ ) 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); 39 % waren weiblich; 94 % waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 5 % waren Weiße, 3 % waren gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Asiaten, 2 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 5,4 % waren HIV-positiv.

Insgesamt 168 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 57 (4,0 %) Fälle auf Nuvaxovid und 111 (8,2 %) Fälle auf Placebo entfielen. Daraus ergibt sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid von 50,7 % (95 %-KI: 32,8; 63,9).

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 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 84,8-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 68,3 vor dem Booster (Tag 189) auf einen GMT von 5 834,3 nach dem Booster (Tag 217), sowie eine etwa 6,8-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 855,2 (14 Tage nach Dosis 2) hervor.

##### *Studie 2019nCoV-501*

In Studie 3, einer randomisierten, placebokontrollierten, 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 1 169 Teilnehmer (PP-IMM-Analyseset) eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (Tag 201). Es wurde ein etwa 52,2-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 69 vor dem Booster (Tag 201) auf einen GMT von 3 603 nach dem Booster (Tag 236), sowie eine etwa 5,2-fache Erhöhung gegenüber dem Spitzen-GMT von 690 (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 Prüfärzten 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 ( $\geq 65$  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 H<sub>2</sub>O  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
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- $\alpha$ -Tocopherol)  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Kaliumchlorid  
Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O  
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

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

Ungeöffneter Nuvaxovid JN.1-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 9-monatigen Lagerung bei 2 °C bis 8 °C dienen.

#### Angebrochene Durchstechflasche

Aus mikrobiologischer Sicht sollte der Impfstoff nach Anbruch (erster Nadeleinstich) sofort verwendet werden. Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen, siehe Abschnitt 6.6.

### 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.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Einzeldosis-Durchstechflasche

0,5 ml Dispersion in einer Durchstechflasche (Glasart 1) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einer Aluminiumversiegelung mit blauem Kunststoff-Flip-Off.

Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis zu 0,5 ml.

Packungsgröße: 1 Einzeldosis-Durchstechflasche oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen

## 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.
- Nach der Entnahme und Verabreichung einer Einzeldosis von 0,5 ml ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.

#### *Prüfung der Durchstechflasche*

- Schwenken Sie die Durchstechflasche vor der Entnahme der Dosis vorsichtig. Nicht schütteln.
- Jede 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 aus der Einzeldosis-Durchstechflasche eine Dosis zu 0,5 ml entnommen werden kann.
- Eine 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.

#### *Verwerfen*

- Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.

*Entsorgung*

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/007      10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis)  
EU/1/21/1618/009      1 Einzeldosis-Durchstechflasche (jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis)

**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**

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

▼ 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 JN.1 Injektionsdispersion in einer Fertigspritze  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Es handelt sich hierbei um Einzeldosis-Fertigspritzen.

Eine Fertigspritze enthält eine Dosis zu 0,5 ml, siehe Abschnitt 6.5.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm des Spike-Proteins\* von SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) 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 JN.1 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 JN.1 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 JN.1 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 JN.1 bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Ältere Patienten*

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

### Art der Anwendung

Nuvaxovid JN.1 ist ausschließlich zur intramuskulären Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, vorgesehen.

Der Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal injiziert 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 JN.1 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

Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer Impfung vollständig geschützt. Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Nuvaxovid JN.1 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 weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) 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 JN.1 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 JN.1 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 JN.1 in die Muttermilch übergeht.

Es wird angenommen, dass Nuvaxovid JN.1 keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Nuvaxovid JN.1 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 JN.1 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 häufigsten Nebenwirkungen nach Anwendung einer Dosis Nuvaxovid im Rahmen der Grundimmunisierung waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (14 %). 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: bei Erwachsenen im Alter von 18 bis unter 65 Jahren gegenüber Personen im Alter ab 65 Jahren.

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

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit einem saisonalen Grippeimpfstoff wurde eine höhere Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen an der Injektionsstelle von Nuvaxovid (70,1 % nach der 1. Dosis und 85,0 % nach der 2. Dosis) sowie systemischer Nebenwirkungen (60,1 % nach der 1. Dosis und 69,7 % nach der 2. Dosis) beobachtet.

#### *Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren*

Die Sicherheit von Nuvaxovid bei Jugendlichen wurde in einer Zwischenanalyse des pädiatrischen Erweiterungssteils einer laufenden multizentrischen, randomisierten, beobachterverblinden, 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*

Die häufigsten erwarteten Nebenwirkungen, die nach Erhalt einer Booster-Dosis Nuvaxovid nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen berichtet wurden, waren Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (73 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (61 %), Ermüdung (53 %), Muskelschmerzen (52 %), und Kopfschmerzen (46 %), Unwohlsein (41 %) 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 JN.1 (Omicron-anangepasstes Nuvaxovid)*

Die Sicherheit von Nuvaxovid JN.1 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

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeitskategorien auf der Sicherheit von Nuvaxovid, die in folgenden Studien untersucht wurde: In 5 klinischen Studien mit insgesamt 30 070 Teilnehmern ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung mit Nuvaxovid erhalten haben (die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der 2. Dosis betrug 84 Tage), und in einer klinischen Studie, in der 13 354 Teilnehmer mindestens 6 Monate nach der aus zwei Dosen bestehenden Grundimmunisierung eine Booster-Dosis des Impfstoffes erhalten haben (im Median lagen 11 Monate zwischen dem Abschluss der Grundimmunisierung und der Booster-Dosis).

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

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 erscheinen die Nebenwirkung nach abnehmendem Schweregrad.

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

Systemorgan-klasse gemäß MedDRA	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und			Lymphadenopathie		

des Lymphsystems					
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen				Parästhesie Hypoästhesie
Herzerkrankungen					Myokarditis Perikarditis
Gefäßerkrankungen			Hypertonie <sup>d</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit oder Erbrechen <sup>a</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie <sup>a</sup> Arthralgie <sup>a</sup>				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Ermüdung <sup>a</sup> Unwohlsein <sup>a, b</sup>	Rötung an der Injektionsstelle <sup>a, c</sup> Schwellung an der Injektionsstelle <sup>a</sup> Fieber <sup>e</sup> 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.

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen 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.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus

Nuvaxovid JN.1 besteht aus gereinigtem rekombinantem Volllängen-Spike(S)-Protein von SARS-CoV-2 Omicron JN.1, 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 JN.1 (Omicron-anangepasstes Nuvaxovid)*

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

Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf die Werte des Pseudovirus-Neutralisationstitors ( $ID_{50}$ ) und der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Seroresponse-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  $ID_{50}$ -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- $ID_{50}$  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- $ID_{50}$  für den bivalenten Impfstoff Nuvaxovid (Original/Omicron BA.5) im Vergleich zu Nuvaxovid (Original, Wuhan-Stamm) zeigt.

Die Nichtunterlegenheit der Seroresponse-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 Seroresponse > -5 % betrug. Weitere Angaben finden sich in Tabelle 2.

Die explorativen Immunogenitätsanalysen umfassten eine Beurteilung des GMT-Verhältnisses ( $ID_{50}$ ) sowie der Unterschiede zwischen den Seroresponse-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 Seroresponse-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.

**Tabelle 2: Neutralisationstiter ( $ID_{50}$ ) für Omicron BA.5 und Wuhan-Pseudovirus sowie Seroresponse-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 Hypothesentests	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)						
<b>Omicron BA.5 Pseudovirus-Neutralisation</b>									
<b>Baseline<sup>1</sup></b>									
n1	236	227	231						
GMT ( $ID_{50}$ )	<b>348,4</b>	<b>326,6</b>	<b>293,3</b>						
95%-KI <sup>2</sup>	283,9; 427,6	260,0; 410,4	237,3; 362,6						
<b>Tag 28</b>									
n1	235	227	231	<b>GMTR</b> , LB des 95%-KI > 1,0, Kriterium für Überlegenheit					
Bereinigte GMT <sup>3</sup>	<b>1279,1</b>	<b>515,1</b>	<b>1017,8</b>	• 2,0 <b>JA</b>	2,5 NT	1,3 NT			
95%-KI <sup>2</sup>	1119,7; 1461,1	450,4; 589,0	891,0; 1162,6	1,69; 2,33	2,10; 2,94	1,06; 1,50			
GMFR bezogen auf Tag 0	<b>4,4</b>	<b>1,8</b>	<b>3,6</b>						
95 % KI <sup>2</sup>	3,8; 5,1	1,6; 2,0	3,2; 4,2	SRR-Differenz <sup>6</sup> , LB des 95%-KI > -5 %, Kriterium für Nichtunterlegenheit					
SRR ≥ 4-facher Anstieg, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	107/235 ( <b>45,5</b> )	28/227 ( <b>12,3</b> )	92/231 ( <b>39,8</b> )	• 27,5 <b>JA</b>	33,2 NT	5,7 NT			
95%-KI <sup>5</sup>	39,0; 52,1	8,4; 17,3	33,5; 46,5	19,8; 35,0	25,4; 40,7	-3,3; 14,6			
<b>Neutralisierung gegen das angestammte Pseudovirus (Wuhan)</b>									
<b>Baseline<sup>1</sup></b>									
n1	236	227	230						
GMT ( $ID_{50}$ )	1355,4	1259,7	1222,1						
95%-KI <sup>2</sup>	1141,7; 1609,2	1044,1; 1519,8	1024,5; 1457,9						

Tag 28						
n1	236	227	231	GMTR LB des 95%-KI > 0,67, Kriterium für Nichtunterlegenheit		
Bereinigte GMT <sup>3</sup>	2010,2	2205,6	2211,1	1,0 <b>JA</b>	0,9	0,9
95%-KI <sup>2</sup>	1766,6; 2310,1	1926,4; 2525,1	1932,9; 2529,3	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 <sup>2</sup>	1,4; 1,9	1,6; 2,1	1,6; 2,2	SRR-Differenz <sup>6</sup>		
SRR $\geq$ 4-facher Anstieg, <sup>4</sup> n3/n2 (%)	53/236 (22,5)	52/227 (22,9)	54/230 (23,5)	0,6	-0,4	-1,0
95%-KI <sup>5</sup>	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; ID<sub>50</sub> = 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.

<sup>1</sup> Die Baseline definierte sich als letzte nichtfehlende Beurteilung vor der Booster-Impfung.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 Impfgruppen wurden für jeden paarweisen Vergleich nur die Daten aus zwei Gruppen verwendet. Anschließend wurde der Hauptunterschied zwischen den Impfgruppen und zugehörigen KI-Grenzen potenziert, um das GMT-Verhältnis (ID<sub>50</sub>) und den zugehörigen 95%-KI zu ermitteln.

<sup>4</sup> Die SRR wurde definiert als Prozentsatz der Teilnehmer, die bei jedem Termin nach der Impfung einen Titer mit  $\geq$  4-fachem Anstieg des ID<sub>50</sub>-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.

<sup>5</sup> Das 95% KI für die SRR wurde mithilfe der Clopper-Pearson-Methode ermittelt.

<sup>6</sup> Das 95% KI für die Unterschiede bei der SRR wurde mithilfe der Miettinen-Nurminen-Methode bestimmt.

#### *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.

#### *Studie 1 (2019nCoV-301)*

Studie 1 war 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 Studienerweiterung 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 Vorgesichte. Personen mit klinisch stabilen ursächlichen Komorbiditäten wurden ebenso aufgenommen wie solche mit gut kontrollierter HIV-Infektion.

Die Aufnahme von Erwachsenen wurde im Februar 2021 abgeschlossen. Die Teilnehmer wurden 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 bedingte Zulassung 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 24 784 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 16\,898$ ) oder Placebo ( $n = 7\,886$ ) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21, Median 21 Tage [IQR 21–23], Bereich 20–60) 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 % ( $n = 14\,908$ ) waren 18 bis 64 Jahre alt und 12 % ( $n = 1\,990$ ) 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. 16 100 (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]  $\geq 30\text{ kg/m}^2$ ), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immunmangel-Virus (HIV). Andere Hochrisiko-Merkmale waren ein Alter  $\geq 65$  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.

**Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung<sup>1</sup> – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301**

Untergruppe	Nuvaxovid			Placebo			Impfstoffwirksamkeit in % (95%-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>2</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) <sup>3</sup>	Inzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen <sup>2</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							

Alle Teilnehmer	16 880	18 (0,1)	3,36	7 814	72 (0,9)	39,74	91,53 % (83,31; 95,70) <sup>3,4</sup>
-----------------	--------	----------	------	-------	----------	-------	---------------------------------------

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1 000 Personen.

<sup>3</sup> 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  $VE = 100 \times (1 - \text{relatives Risiko})$  ([Zou 2004](#)).

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

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Auftretens von COVID-19 ab sieben Tage nach Dosis 2 lag bei 91,53 % (95 %-KI: 83,31; 95,70). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 16.880 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 7 886 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ergaben vergleichbare Wirksamkeitspunktschätzungen 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.  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , 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 unter Überwachung eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 70 der 90 Endpunktfälle vor (78 %). Von diesen wurden 54 von 70 (77 %) als besorgniserregende Varianten oder Varianten unter Überwachung identifiziert. Die am häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten/Varianten unter Überwachung waren Alpha mit 52/90 Fällen (58 %), Beta (2/90; 2 %), Gamma (3/90; 3 %), Iota mit 9/90 Fällen (10 %) und Epsilon (19/90; 21 %).

#### *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, placebokontrollierten 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 Wirksamkeitspunktschätzung 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-Immunogenität (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 ≥ 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.

**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)<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup>	GMT 95%-KI <sup>2</sup>	GMR 95%-KI <sup>2</sup>
<b>Mikroneutralisation (1/Verdünnung)</b>	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) <sup>3</sup>

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.

<sup>1</sup> Die Tabelle enthält nur Teilnehmer aus der Gruppe mit dem aktiven Impfstoff.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

#### *Studie 2 (2019nCoV-302)*

Studie 2 war eine multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte 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 Immunmangelkrankheit, 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 kontinuierlicher 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 13 971 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid ( $n = 6\,979$ ) oder Placebo ( $n = 6\,992$ ) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine ausschließende 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 % ( $n = 5\,039$ ) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % ( $n = 1\,940$ ) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 95 % 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.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid zur Vorbeugung des Ausbruchs von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 betrug 87,2 % (95 %-KI: 78,1; 92,5). Im PP-EFF-Analyseset wurden bei den 6 979 Nuvaxovid-Teilnehmern keine Fälle von schwerer COVID-19 gemeldet im Vergleich zu 6 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 6 992 Placebo-Empfängern.

**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			Impfstoff-wirksamkeit in % (95%-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen <sup>1</sup>	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen <sup>1</sup>	
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>							
Alle Teilnehmer	6 079	15 (0,2)	9,47	6 992	116 (1,7)	73,88	87,2 % (78,1; 92,5) <sup>2,3</sup>
<b>Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts</b>							
Alter 18 bis 64 Jahre	5 039	13 (0,3)	18,86	5 042	108 (2,1)	158,12	88,1 % (78,8; 93,3) <sup>2</sup>

Alter 65 bis 84 Jahre	1 940	2 (0,1) <sup>2</sup>	7,08	1 950	8 (0,4) <sup>2</sup>	28,33	75,0 % <sup>4</sup> (-25,3; 97,4) <sup>4</sup>
-----------------------	-------	----------------------	------	-------	----------------------	-------	---

<sup>1</sup> Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen.

<sup>2</sup> 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].

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

<sup>4</sup> 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.

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 118 der 131 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 80 von 118 (68 %) als Alpha-Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

#### *Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs*

Insgesamt 429 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 212 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 212 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 = 190) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 94 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 6 % (n = 12) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 86 % waren Weiße, 14 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu 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, placebokontrollierte 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 2 769 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 1 413) oder Placebo (n = 1 356) 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); 39 % waren weiblich; 94 % waren Schwarze/Afro-Amerikaner, 5 % waren Weiße, 3 % waren gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Asiaten, 2 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 5,4 % waren HIV-positiv.

Insgesamt 168 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 57 (4,0 %) Fälle auf Nuvaxovid und 111 (8,2 %) Fälle auf Placebo entfielen. Daraus ergibt sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs Nuvaxovid von 50,7 % (95 %-KI: 32,8; 63,9).

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 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 84,8-fachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 68,3 vor dem Booster (Tag 189) auf einen GMT von 5 834,3 nach dem Booster (Tag 217), sowie eine etwa 6,8-fache Erhöhung gegenüber dem SpitzengMT von 855,2 (14 Tage nach Dosis 2) hervor.

##### *Studie 2019nCoV-501*

In Studie 3, einer randomisierten, placebokontrollierten, 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 1 169 Teilnehmer (PP-IMM-Analyseset) eine Booster-Dosis Nuvaxovid etwa 6 Monate nach der Grundimmunisierung mit Nuvaxovid (Tag 201). Es wurde ein etwa 52,2-facher Anstieg der neutralisierenden Antikörper von einem GMT von 69 vor dem Booster (Tag 201) auf einen GMT von 3 603 nach dem Booster (Tag 236), sowie eine etwa 5,2-fache Erhöhung gegenüber dem SpitzengMT von 690 (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 Prüfärzten 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 ( $\geq 65$  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 H<sub>2</sub>O  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### Adjuvans (Matrix-M)

Cholesterin

Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol)  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Kaliumchlorid  
Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O  
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

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

Die Fertigspritze ist nach der Verabreichung zu entsorgen, siehe Abschnitt 6.6.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Fertigspritze

0,5 ml Dispersion in einer Fertigspritze (Glasart 1) mit einem Stempelstopfen und einer Spitzenkappe ohne Nadel oder als Kombipackung mit separater Nadel.

Jede Fertigspritze enthält 1 Dosis zu 0,5 ml.

Packungsgröße:

10 Fertigspritzen

1 Fertigspritze

1 Fertigspritze mit separater Nadel

## 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.
- Die Fertigspritze soll bei 2 °C bis 8 °C im Umkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton im Kühlschrank.

- Jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

#### *Prüfung der Fertigspritze*

- Die Fertigspritze nicht schütteln.
- Jede Fertigspritze enthält eine farblose bis gelbliche, klare bis leicht opaleszente Dispersion, die frei von sichtbaren Partikeln ist.
- Unterziehen Sie den Inhalt der Fertigspritze vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbung. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn Sie eines der beiden feststellen.
- Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn die Spitzenkappe entfernt worden ist oder fehlt.
- Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie undicht ist oder sichtbare Risse darauf vorhanden sind.

#### *Verabreichung der Fertigspritze*

- Fertigspritze ohne Nadel
  - In den Schachteln mit den Fertigspritzen sind keine Nadeln enthalten.
  - Eine sterile Nadel geeigneter Größe für die intramuskuläre Injektion verwenden (Nadeln der Größe 21 Gauge oder dünner).
- Fertigspritze mit separater Nadel
  - Verwenden Sie die in der Packung enthaltene Nadel.

Die Spitzenkappe der Fertigspritze senkrecht nach oben richten und durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn entfernen. Die Spitzenkappe langsam und gleichmäßig entfernen. Beim Drehen möglichst nicht an der Spitzenkappe ziehen.

Die Nadel aufsetzen, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie fest auf der Spritze sitzt.

Die Kappe erst unmittelbar vor der Verabreichung von der Nadel entfernen.

Die gesamte Dosis intramuskulär verabreichen, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms.

#### *Verwerfen*

- Die Fertigspritze nach der Verabreichung entsorgen.

#### *Entsorgung*

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

- |                  |  |
|------------------|--|
| EU/1/21/1618/011 | 10 Fertigspritzen (1 Dosis je Spritze)         |
| EU/1/21/1618/012 | 1 Fertigspritze (1 Dosis je Spritze)           |
| EU/1/21/1618/013 | 1 Fertigspritze + 1 Nadel (1 Dosis je Spritze) |

## **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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Serum Institute of India Pvt. Ltd.  
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, Indien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novavax CZ a.s.  
Líbalova 2348/1, Chodov, 149 00 Praha 4, Tschechien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

• **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (Eurd-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ETIKETT FÜR DEN UMKARTON - 2 DURCHSTECHFLASCHEN;  
10 DURCHSTECHFLASCHEN / 10 Dosen**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuvaxovid Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis enthält 5 Mikrogramm rekombinantes Spike-Protein von SARS-CoV-2, adjuvantiert mit Matrix-M

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Adjuvans Matrix-M: Fraktion-A und Fraktion-C von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionsdispersion

10 Mehrdosen-Durchstechflaschen

2 Mehrdosen-Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen zu je 0,5 ml  
5 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Packungsbeilage beachten.



Für weitere Informationen, Code scannen oder die folgende Seite besuchen.  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Anbruch bei 2 °C bis 8 °C lagern, innerhalb von 12 Stunden aufbrauchen beziehungsweise innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/001

EU/1/21/1618/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE - MEHRDOSEN-DURCHSTECHFLASCHE  
(10 DOSEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nuvaxovid Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 Dosen zu je 0,5 ml  
5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Datum:  
Uhrzeit:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ETIKETT FÜR DEN UMKARTON - 2 DURCHSTECHFLASCHEN;  
10 DURCHSTECHFLASCHEN / 5 Dosen**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuvaxovid Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

### 2. WIRKSTOFF

Eine Dosis enthält 5 Mikrogramm rekombinantes Spike-Protein von SARS-CoV-2, adjuvantiert mit Matrix-M

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Adjuvans Matrix-M: Fraktion-A und Fraktion-C von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionsdispersion

10 Mehrdosen-Durchstechflaschen

2 Mehrdosen-Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen zu je 0,5 ml  
2,5 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Packungsbeilage beachten.



Für weitere Informationen, Code scannen oder die folgende Seite besuchen.  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Anbruch bei 2 °C bis 8 °C lagern, innerhalb von 12 Stunden aufbrauchen beziehungsweise innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/002

EU/1/21/1618/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE - MEHRDOSEN-DURCHSTECHFLASCHE  
(5 DOSEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nuvaxovid Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Dosen zu je 0,5 ml  
2,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Datum:  
Uhrzeit:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ETIKETT FÜR DEN UMKARTON - 2 DURCHSTECHFLASCHEN;  
10 DURCHSTECHFLASCHEN / 5 Dosen**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis enthält 5 Mikrogramm rekombinantes Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5), adjuvantiert mit Matrix-M

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Adjuvans Matrix-M: Fraktion-A und Fraktion-C von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionsdispersion

10 Mehrdosen-Durchstechflaschen

2 Mehrdosen-Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen zu je 0,5 ml  
2,5 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Packungsbeilage beachten.



Für weitere Informationen, Code scannen oder die folgende Seite besuchen.  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Anbruch bei 2 °C bis 8 °C lagern, innerhalb von 12 Stunden aufbrauchen beziehungsweise innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/006  
EU/1/21/1618/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE - MEHRDOSEN-DURCHSTECHFLASCHE  
(5 DOSEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

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

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Dosen zu je 0,5 ml  
2,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Datum:

Uhrzeit:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ETIKETT FÜR DEN UMKARTON – 1 DURCHSTECHFLASCHE;  
10 DURCHSTECHFLASCHEN / 1 Dosis**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Dosis enthält 5 Mikrogramm rekombinantes Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5), adjuvantiert mit Matrix M

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Adjuvans Matrix-M: Fraktion-A und Fraktion-C von *Quillaja saponaria*-Molina-Extrakt

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionsdispersion

10 Einzeldosis-Durchstechflaschen

**Einzeldosis-Durchstechflasche**

Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,5 ml  
0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.



Für weitere Informationen, Code scannen oder die folgende Seite besuchen:  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL AUSSER SICHT- UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHRT WERDEN MUSS**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/005  
EU/1/21/1618/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE - EINZELDOSIS-DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

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

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis zu 0,5 ml  
0,5 ml

**6. SONSTIGES**

Hier öffnen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ETIKETT FÜR DEN UMKARTON – 1 DURCHSTECHFLASCHE;  
10 DURCHSTECHFLASCHEN / 1 Dosis**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nuvaxovid JN.1 Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Dosis enthält 5 Mikrogramm rekombinantes Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron JN.1), adjuvantiert mit Matrix M

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Adjuvans Matrix-M: Fraktion-A und Fraktion-C von *Quillaja saponaria*-Molina-Extrakt

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionsdispersion

10 Einzeldosis-Durchstechflaschen

Einzeldosis-Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,5 ml  
0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.



Für weitere Informationen, Code scannen oder die folgende Seite besuchen:  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL AUSSER SICHT- UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHRT WERDEN MUSS**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/007

EU/1/21/1618/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE - EINZELDOSIS-DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nuvaxovid JN.1 Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis zu 0,5 ml  
0,5 ml

**6. SONSTIGES**

Hier öffnen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ETIKETT FÜR DEN UMKARTON – 1 FERTIGSPRITZE; 10 FERTIGSPRITZEN / 1 Dosis****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nuvaxovid JN.1 Injektionsdispersion in einer Fertigspritze  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Dosis enthält 5 Mikrogramm rekombinantes Spike-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron JN.1), adjuvantiert mit Matrix M

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Adjuvans Matrix-M: Fraktion-A und Fraktion-C von *Quillaja saponaria*-Molina-Extrakt

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol), Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionsdispersion

10 Fertigspritzen

1 Fertigspritze

1 Fertigspritze mit Nadel

Jede Fertigspritze enthält 1 Dosis von 0,5 ml  
0,5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung

Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.



Für weitere Informationen, Code scannen oder die folgende Seite besuchen:  
[www.NovavaxCovidVaccine.com](http://www.NovavaxCovidVaccine.com)

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL AUSSER SICHT- UND REICHWEITE VON KINDERN AUFBEWAHRT WERDEN MUSS**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze nach der Verabreichung entsorgen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1618/011

EU/1/21/1618/012

EU/1/21/1618/013

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT - FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nuvaxovid JN.1 Injektionsdispersion  
COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis zu 0,5 ml  
0,5 ml

**6. SONSTIGES**

Hier öffnen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Nuvaxovid Injektionsdispersion COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nuvaxovid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid beachten?
3. Wie wird Nuvaxovid verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nuvaxovid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Nuvaxovid und wofür wird es angewendet?

Nuvaxovid ist ein Impfstoff, der zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 ausgelöst, angewendet wird.

Nuvaxovid wird an Personen im Alter von mindestens 12 Jahren verabreicht.

Der Impfstoff veranlasst das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers), Antikörper und spezialisierte weiße Blutkörperchen zu produzieren, die das Virus bekämpfen, um so vor COVID-19 zu schützen. Keiner der Bestandteile dieses Impfstoffs kann COVID-19 verursachen.

#### 2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid beachten?

##### Nuvaxovid darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid erhalten, wenn:

- Sie jemals eine schwere oder lebensbedrohliche allergische Reaktion nach Erhalt einer anderen Impfstoffinjektion oder nach dem Erhalt von Nuvaxovid in der Vergangenheit hatten,
- Sie nach einer Injektion mit einer Nadel jemals ohnmächtig wurden,
- Sie hohes Fieber (über 38 °C) oder eine schwere Infektion haben. Sie können die Impfung jedoch erhalten, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege, etwa eine Erkältung, haben,

- Sie Blutgerinnungsprobleme haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln einnehmen,
- Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert (Immunschwäche) oder Sie Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z. B. hochdosierte Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Krebsmedikamente).

Nach der Impfung mit Nuvaxovid besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels) und Perikarditis (Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens), siehe Abschnitt 4. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten.

Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen von Myokarditis und Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Schmerzen im Brustkorb achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass die 2-Dosen-Impfung von Nuvaxovid nicht allen Personen, die sie erhalten, vollständigen Schutz bietet, und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sein werden.

## **Kinder**

Nuvaxovid wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Derzeit liegen keine Informationen zur Anwendung von Nuvaxovid bei Kindern unter 12 Jahren vor.

## **Anwendung von Nuvaxovid zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben oder beabsichtigen, eine andere Impfung zu erhalten.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) aufgelisteten Nebenwirkungen von Nuvaxovid können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (zum Beispiel Schwäche- oder Schwindelgefühle oder starke Müdigkeit).

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Impfung unwohl fühlen. Warten Sie, bis alle Wirkungen der Impfung abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **Nuvaxovid enthält Natrium und Kalium**

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

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

### **3. Wie wird Nuvaxovid verabreicht?**

#### *Personen ab 12 Jahren*

Sie erhalten Nuvaxovid als zwei separate Injektionen zu 0,5 ml.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff in einen Muskel, üblicherweise in Ihrem Oberarm, spritzen.

Es wird empfohlen, dass Sie die zweite Dosis Nuvaxovid 3 Wochen nach Ihrer ersten Dosis erhalten, um die Impfung zu vervollständigen.

Etwa 3 Monate nach der zweiten Dosis können Personen ab 12 Jahren eine Booster-Dosis Nuvaxovid erhalten.

Während und nach jeder Injektion des Impfstoffs werden Sie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal für etwa 15 Minuten auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht.

Wenn Sie einen Termin für Ihre zweite Injektion von Nuvaxovid versäumen, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Wenn Sie eine geplante Injektion verpassen, sind Sie möglicherweise nicht vollständig gegen COVID-19 geschützt.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen hervorrufen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen verschwinden innerhalb von ein paar Tagen nach ihrem Auftreten. Wenn Symptome anhalten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wie bei anderen Impfstoffen können Sie Schmerzen oder Beschwerden an der Injektionsstelle haben oder eine Rötung und Schwellung an dieser Stelle wahrnehmen. Diese Reaktionen klingen in der Regel innerhalb von wenigen Tagen ab.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt, nehmen Sie **sofort ärztliche Hilfe in Anspruch**:

- Ohnmacht oder Benommenheit
- Veränderungen Ihres Herzschlags
- Kurzatmigkeit
- pfeifendes Atemgeräusch
- Schwellung von Lippen, Gesicht oder Rachen
- Nesselsucht oder Ausschlag
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dazu gehören z. B.:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Druckempfindlichkeit oder Schmerzen an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- starke Müdigkeit (Ermüdung)
- allgemeines Unwohlsein

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rötung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schwellung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Fieber (> 38 °C)
- Schmerzen oder Beschwerden in Arm, Hand, Bein und/oder Fuß (Schmerzen in einer Extremität)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- vergrößerte Lymphknoten
- hoher Blutdruck
- juckende Haut, Hauthausschlag oder Nesselsucht
- Rötung der Haut
- juckende Haut an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schüttelfrost

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Wärme an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- schwere allergische Reaktion
- ungewöhnliches Gefühl im Bereich der Haut, z. B. Kribbeln oder Prickeln (Parästhesie)
- vermindertes Gefühl oder Empfinden, insbesondere im Bereich der Haut (Hypästhesie)
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen im Brustkorb führen können

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und die Chargenbezeichnung/Lotnummer angeben, falls verfügbar. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Nuvaxovid aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Impfstoffs und die Beseitigung von nicht verwendetem Impfstoff verantwortlich.

Informationen zur Aufbewahrung, zur Haltbarkeit, Anwendung und Handhabung sind im Abschnitt am Ende der Packungsbeilage, der für medizinisches Fachpersonal bestimmt ist, beschrieben.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Nuvaxovid enthält**

- Eine Dosis (0,5 ml) Nuvaxovid enthält als Wirkstoff 5 Mikrogramm Spike-Protein\* von SARS-CoV-2 und ist mit Matrix-M adjuvantiert.

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

- Matrix-M dient in diesem Impfstoff als Adjuvans. Adjuvantien sind Substanzen, die in bestimmten Impfstoffen enthalten sind, um die Schutzwirkung des Impfstoffs zu beschleunigen, zu verbessern und/oder zu verlängern. Das Adjuvans Matrix-M enthält Fraktion-A (42,5 Mikrogramm) und Fraktion-C (7,5 Mikrogramm) von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt pro 0,5-ml-Dosis.
- Die sonstigen Bestandteile in Nuvaxovid sind:
  - Dinatriumhydrogenphosphat-7 H<sub>2</sub>O
  - Natriumdihydrogenphosphat-1 H<sub>2</sub>O
  - Dinatriumhydrogenphosphat-2 H<sub>2</sub>O
  - Natriumchlorid
  - Polysorbat 80
  - Cholesterol
  - Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol)
  - Kaliumdihydrogenphosphat
  - Kaliumchlorid
  - Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Nuvaxovid aussieht und Inhalt der Packung**

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

#### *Durchstechflasche mit 5 Dosen*

- 2,5 ml Dispersion zur Injektion in einer Durchstechflasche mit einem Gummistopfen und blauem Flip-Off.
- Packungsgröße: 2 Mehrdosen-Durchstechflaschen oder 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen zu je 0,5 ml.

#### *Durchstechflasche mit 10 Dosen*

- 5 ml Dispersion zur Injektion in einer Durchstechflasche mit Gummistopfen und blauem Flip-Off.
- Packungsgröße: 2 Mehrdosen-Durchstechflaschen oder 10 Mehrdosen-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen zu je 0,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

### **Hersteller**

Novavax CZ a.s.  
Líbalova 2348/1, Chodov,  
149 00 Praha 4  
Tschechien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/ Belgique /Belgien**

Sanofi Belgium  
tel: +32 2 710.54.00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Tel.: +359 2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tel: +45 4516 7000

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 54 54 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
BIANEEΞ A.E.  
Τηλ: +30.210.8009111

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

**Ísland**  
Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ.: +357 22 741741

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
tel.: +32 2 710.54.00

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0055

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394 275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
Sanofi-aventis Norge AS  
Tel: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
Sanofi-Aventis GmbH  
Tel: +43 (1) 80185-0.

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 8-634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 6164 750

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet am .**

Scannen Sie den Code mit einem mobilen Gerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



Oder besuchen Sie die URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

#### **Weitere Informationsquellen**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

#### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Verabreichen Sie Nuvaxovid intramuskulär, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, in zwei Dosen im Abstand von 3 Wochen.

Etwa 3 Monate nach der zweiten Dosis können Personen ab 12 Jahren eine Booster-Dosis Nuvaxovid erhalten.

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung

Sie dürfen den Impfstoff nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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 im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und 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. Nach dem ersten Anbruch innerhalb von 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C beziehungsweise innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C) 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.
- 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-Durchstechflasche) oder 10 Dosen (5-ml-Durchstechflasche) 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.

#### *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.

#### *Entsorgung*

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nuvaxovid XBB.1.5 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid XBB.1.5 beachten?
3. Wie wird Nuvaxovid XBB.1.5 verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nuvaxovid XBB.1.5 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Nuvaxovid XBB.1.5 und wofür wird es angewendet?

Nuvaxovid XBB.1.5 ist ein Impfstoff, der zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 ausgelöst, angewendet wird.

Nuvaxovid XBB.1.5 wird an Personen im Alter von mindestens 12 Jahren verabreicht.

Der Impfstoff veranlasst das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers), Antikörper und spezialisierte weiße Blutkörperchen zu produzieren, die das Virus bekämpfen, um so vor COVID-19 zu schützen. Keiner der Bestandteile dieses Impfstoffs kann COVID-19 verursachen.

#### 2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid XBB.1.5 beachten?

##### Nuvaxovid XBB.1.5 darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid XBB.1.5 erhalten, wenn:

- Sie jemals eine schwere oder lebensbedrohliche allergische Reaktion nach Erhalt einer anderen Impfstoffinjektion oder nach dem Erhalt von Nuvaxovid oder Nuvaxovid XBB.1.5 in der Vergangenheit hatten,
- Sie nach einer Injektion mit einer Nadel jemals ohnmächtig wurden,
- Sie hohes Fieber (über 38 °C) oder eine schwere Infektion haben. Sie können die Impfung jedoch erhalten, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege, etwa eine Erkältung, haben,

- Sie Blutgerinnungsprobleme haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln einnehmen,
- Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert (Immunschwäche) oder Sie Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z. B. hochdosierte Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Krebsmedikamente).

Nach der Impfung mit Nuvaxovid besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels) und Perikarditis (Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens), siehe Abschnitt 4. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten.

Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen von Myokarditis und Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Schmerzen im Brustkorb achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid XBB.1.5 erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass eine Einzeldosis Nuvaxovid XBB.1.5 nicht allen Personen, die sie erhalten, vollständigen Schutz bietet, und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sein werden.

## **Kinder**

Nuvaxovid XBB.1.5 wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Derzeit liegen keine Informationen zur Anwendung von Nuvaxovid XBB.1.5 bei Kindern unter 12 Jahren vor.

## **Anwendung von Nuvaxovid XBB.1.5 zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben oder beabsichtigen, eine andere Impfung zu erhalten.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) aufgelisteten Nebenwirkungen von Nuvaxovid XBB.1.5 können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (zum Beispiel Schwäche- oder Schwindelgefühle oder starke Müdigkeit).

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Impfung unwohl fühlen. Warten Sie, bis alle Wirkungen der Impfung abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **Nuvaxovid XBB.1.5 enthält Natrium und Kalium**

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

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

### **3. Wie wird Nuvaxovid XBB.1.5 verabreicht?**

#### *Personen ab 12 Jahren*

Sie erhalten Nuvaxovid XBB.1.5 als Einzeldosis in einer Injektion zu 0,5 ml.

Wenn Sie bereits eine COVID-19-Impfung erhalten haben, müssen Sie nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens drei Monate warten, bis Ihnen Nuvaxovid XBB.1.5 verabreicht werden darf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff in einen Muskel, üblicherweise in Ihrem Oberarm, spritzen.

Während und nach jeder Injektion des Impfstoffs werden Sie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal für etwa 15 Minuten auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht.

Sie können nach Ermessen Ihres Arztes und unter Berücksichtigung Ihrer klinischen Umstände sowie der nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen (0,5 ml) Nuvaxovid XBB.1.5 erhalten.

#### *Abwehrgeschwächte Personen*

Wenn Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert, können Ihnen in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen verabreicht werden.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen hervorrufen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen verschwinden innerhalb von ein paar Tagen nach ihrem Auftreten. Wenn Symptome anhalten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wie bei anderen Impfstoffen können Sie Schmerzen oder Beschwerden an der Injektionsstelle haben oder eine Rötung und Schwellung an dieser Stelle wahrnehmen. Diese Reaktionen klingen in der Regel innerhalb von wenigen Tagen ab.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt, nehmen Sie **sofort** ärztliche Hilfe in Anspruch:

- Ohnmacht oder Benommenheit
- Veränderungen Ihres Herzschlags
- Kurzatmigkeit
- pfeifendes Atemgeräusch
- Schwellung von Lippen, Gesicht oder Rachen
- Nesselsucht oder Ausschlag
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dazu gehören z. B.:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Druckempfindlichkeit oder Schmerzen an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- starke Müdigkeit (Ermüdung)
- allgemeines Unwohlsein

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rötung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schwellung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )
- Schmerzen oder Beschwerden in Arm, Hand, Bein und/oder Fuß (Schmerzen in einer Extremität)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- vergrößerte Lymphknoten
- hoher Blutdruck
- juckende Haut, Hauthausschlag oder Nesselsucht
- Rötung der Haut
- juckende Haut an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schüttelfrost

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Wärme an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- schwere allergische Reaktion
- ungewöhnliches Gefühl im Bereich der Haut, z. B. Kribbeln oder Prickeln (Parästhesie)
- vermindertes Gefühl oder Empfinden, insbesondere im Bereich der Haut (Hypästhesie)
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen im Brustkorb führen können

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und die Chargenbezeichnung/Lotnummer angeben, falls verfügbar. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Nuvaxovid XBB.1.5 aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Impfstoffs und die Beseitigung von nicht verwendetem Impfstoff verantwortlich.

Informationen zur Aufbewahrung, zur Haltbarkeit, Anwendung und Handhabung sind im Abschnitt am Ende der Packungsbeilage, der für medizinisches Fachpersonal bestimmt ist, beschrieben.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Nuvaxovid XBB.1.5 enthält**

- Eine Dosis (0,5 ml) Nuvaxovid XBB.1.5 enthält als Wirkstoff 5 Mikrogramm Spike-Protein\* von SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) und ist mit Matrix-M adjuvantiert.

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

- Matrix-M dient in diesem Impfstoff als Adjuvans. Adjuvantien sind Substanzen, die in bestimmten Impfstoffen enthalten sind, um die Schutzwirkung des Impfstoffs zu beschleunigen, zu verbessern und/oder zu verlängern. Das Adjuvans Matrix-M enthält Fraktion-A (42,5 Mikrogramm) und Fraktion-C (7,5 Mikrogramm) von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt pro 0,5-ml-Dosis.
- Die sonstigen Bestandteile in Nuvaxovid XBB.1.5 sind:
  - Dinatriumhydrogenphosphat-7 H<sub>2</sub>O
  - Natriumdihydrogenphosphat-1 H<sub>2</sub>O
  - Dinatriumhydrogenphosphat-2 H<sub>2</sub>O
  - Natriumchlorid
  - Polysorbat 80
  - Cholesterol
  - Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol)
  - Kaliumdihydrogenphosphat
  - Kaliumchlorid
  - Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Wasser für Injektionszwecke

### Wie Nuvaxovid XBB.1.5 aussieht und Inhalt der Packung

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

#### *Einzellösung-Durchstechflasche mit 1 Dosis*

- 0,5 ml Dispersion zur Injektion in einer Durchstechflasche mit einem Gummistopfen und blauem Flip-Off.
- Packungsgröße: 1 Einzellösung-Durchstechflasche oder 10 Einzellösung-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,5 ml.

#### *Mehrdozen-Durchstechflasche mit 5 Dosen*

- 2,5 ml Dispersion zur Injektion in einer Durchstechflasche mit einem Gummistopfen und blauem Flip-Off.
- Packungsgröße: 2 Mehrdozen-Durchstechflaschen oder 10 Mehrdozen-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 5 Dosen zu je 0,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

### Hersteller

Novavax CZ a.s.  
Líbalova 2348/1, Chodov,  
149 00 Praha 4  
Tschechien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium  
tel: +32 2 710.54.00

#### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Tel.: +359 2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tel: +45 4516 7000

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 54 54 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
BIANEEΞ A.E.  
Τηλ: +30.210.8009111

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

**Ísland**  
Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ.: +357 22 741741

**Latvija**

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
tel.: +32 2 710.54.00

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0055

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394 275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
Sanofi-aventis Norge AS  
Tel: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
Sanofi-Aventis GmbH  
Tel: +43 (1) 80185-0.

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 8-634 50 00

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 6164 750

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet am .**

Scannen Sie den Code mit einem mobilen Gerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



Oder besuchen Sie die URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

#### **Weitere Informationsquellen**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

#### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Verabreichen Sie Nuvaxovid XBB.1.5 intramuskulär, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, in einer Einzeldosis.

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.

Schwer abwehrgeschwächte Personen dürfen gemäß den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen erhalten.

#### **Rückverfolgbarkeit**

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

#### **Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung**

Sie dürfen den Impfstoff nach dem auf dem Etikett und dem Umschlag nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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 im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und 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.
- Einzeldosis-Durchstechflasche
  - Nach der Entnahme und Verabreichung einer Einzeldosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.
- Mehrdosen-Durchstechflasche
  - Nach dem ersten Anbruch innerhalb von 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C beziehungsweise innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximal 25 °C) aufbrauchen. Notieren Sie das Datum und die Uhrzeit des Verwerfens auf dem Etikett der Durchstechflasche.

#### *Prüfung der Durchstechflasche*

- Schwenken Sie die Durchstechflasche vor der Entnahme der Dosis vorsichtig. Nicht schütteln. Die Mehrdosen-Durchstechflasche vor der Entnahme jeder weiteren Dosis vorsichtig schütteln.
- Jede Durchstechflasche enthält eine farblose bis gelbliche, klare bis leicht opaleszente Dispersion.
- 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 aus der Einzeldosis-Durchstechflasche eine Dosis zu 0,5 ml und aus der Mehrdosen-Durchstechflasche (2,5-ml-Durchstechflaschen) das Maximum von 5 Dosen 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 der Mehrdosen-Durchstechflasche nach dem Anbruch*

- Bewahren Sie die angebrochene Mehrdosen-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.

#### *Verwerfen*

- Einzeldosis-Durchstechflasche
  - Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.
- Mehrdosen-Durchstechflasche
  - 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.

#### *Entsorgung*

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **Nuvaxovid JN.1 Injektionsdispersion** COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Nuvaxovid JN.1 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid JN.1 beachten?
3. Wie wird Nuvaxovid JN.1 verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nuvaxovid JN.1 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Nuvaxovid JN.1 und wofür wird es angewendet?**

Nuvaxovid JN.1 ist ein Impfstoff, der zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 ausgelöst, angewendet wird.

Nuvaxovid JN.1 wird an Personen im Alter von mindestens 12 Jahren verabreicht.

Der Impfstoff veranlasst das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers), Antikörper und spezialisierte weiße Blutkörperchen zu produzieren, die das Virus bekämpfen, um so vor COVID-19 zu schützen. Keiner der Bestandteile dieses Impfstoffs kann COVID-19 verursachen.

#### **2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid JN.1 beachten?**

##### **Nuvaxovid JN.1 darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid JN.1 erhalten, wenn:

- Sie jemals eine schwere oder lebensbedrohliche allergische Reaktion nach Erhalt einer anderen Impfstoffinjektion oder nach dem Erhalt von Nuvaxovid oder Nuvaxovid JN.1 in der Vergangenheit hatten,
- Sie nach einer Injektion mit einer Nadel jemals ohnmächtig wurden,
- Sie hohes Fieber (über 38 °C) oder eine schwere Infektion haben. Sie können die Impfung jedoch erhalten, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege, etwa eine Erkältung, haben,

- Sie Blutgerinnungsprobleme haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln einnehmen,
- Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert (Immunschwäche) oder Sie Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z. B. hochdosierte Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Krebsmedikamente).

Nach der Impfung mit Nuvaxovid besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels) und Perikarditis (Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens), siehe Abschnitt 4. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten.

Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen von Myokarditis und Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Schmerzen im Brustkorb achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid JN.1 erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass eine Einzeldosis Nuvaxovid JN.1 nicht allen Personen, die sie erhalten, vollständigen Schutz bietet, und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sein werden.

## **Kinder**

Nuvaxovid JN.1 wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Derzeit liegen keine Informationen zur Anwendung von Nuvaxovid JN.1 bei Kindern unter 12 Jahren vor.

## **Anwendung von Nuvaxovid JN.1 zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben oder beabsichtigen, eine andere Impfung zu erhalten.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) aufgelisteten Nebenwirkungen von Nuvaxovid JN.1 können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (zum Beispiel Schwäche- oder Schwindelgefühle oder starke Müdigkeit).

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Impfung unwohl fühlen. Warten Sie, bis alle Wirkungen der Impfung abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **Nuvaxovid JN.1 enthält Natrium und Kalium**

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

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

### 3. Wie wird Nuvaxovid JN.1 verabreicht?

#### *Personen ab 12 Jahren*

Sie erhalten Nuvaxovid JN.1 als Einzeldosis in einer Injektion zu 0,5 ml.

Wenn Sie bereits eine COVID-19-Impfung erhalten haben, müssen Sie nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens drei Monate warten, bis Ihnen Nuvaxovid JN.1 verabreicht werden darf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff in einen Muskel, üblicherweise in Ihrem Oberarm, spritzen.

Während und nach jeder Injektion des Impfstoffs werden Sie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal für etwa 15 Minuten auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht.

Sie können nach Ermessen Ihres Arztes und unter Berücksichtigung Ihrer klinischen Umstände sowie der nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen (0,5 ml) Nuvaxovid JN.1 erhalten.

#### *Abwehrgeschwächte Personen*

Wenn Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert, können Ihnen in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen verabreicht werden.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen hervorrufen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen verschwinden innerhalb von ein paar Tagen nach ihrem Auftreten. Wenn Symptome anhalten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wie bei anderen Impfstoffen können Sie Schmerzen oder Beschwerden an der Injektionsstelle haben oder eine Rötung und Schwellung an dieser Stelle wahrnehmen. Diese Reaktionen klingen in der Regel innerhalb von wenigen Tagen ab.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt, nehmen Sie **sofort** ärztliche Hilfe in Anspruch:

- Ohnmacht oder Benommenheit
- Veränderungen Ihres Herzschlags
- Kurzatmigkeit
- pfeifendes Atemgeräusch
- Schwellung von Lippen, Gesicht oder Rachen
- Nesselsucht oder Ausschlag
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dazu gehören z. B.:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Druckempfindlichkeit oder Schmerzen an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- starke Müdigkeit (Ermüdung)
- allgemeines Unwohlsein

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rötung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schwellung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )
- Schmerzen oder Beschwerden in Arm, Hand, Bein und/oder Fuß (Schmerzen in einer Extremität)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- vergrößerte Lymphknoten
- hoher Blutdruck
- juckende Haut, Hauthausschlag oder Nesselsucht
- Rötung der Haut
- juckende Haut an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schüttelfrost

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Wärme an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- schwere allergische Reaktion
- ungewöhnliches Gefühl im Bereich der Haut, z. B. Kribbeln oder Prickeln (Parästhesie)
- vermindertes Gefühl oder Empfinden, insbesondere im Bereich der Haut (Hypästhesie)
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen im Brustkorb führen können

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und die Chargenbezeichnung/Lotnummer angeben, falls verfügbar. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Nuvaxovid JN.1 aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Impfstoffs und die Beseitigung von nicht verwendetem Impfstoff verantwortlich.

Informationen zur Aufbewahrung, zur Haltbarkeit, Anwendung und Handhabung sind im Abschnitt am Ende der Packungsbeilage, der für medizinisches Fachpersonal bestimmt ist, beschrieben.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Nuvaxovid JN.1 enthält**

- Eine Dosis (0,5 ml) Nuvaxovid JN.1 enthält als Wirkstoff 5 Mikrogramm Spike-Protein\* von SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) und ist mit Matrix-M adjuvantiert.

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

- Matrix-M dient in diesem Impfstoff als Adjuvans. Adjuvantien sind Substanzen, die in bestimmten Impfstoffen enthalten sind, um die Schutzwirkung des Impfstoffs zu beschleunigen, zu verbessern und/oder zu verlängern. Das Adjuvans Matrix-M enthält Fraktion-A (42,5 Mikrogramm) und Fraktion-C (7,5 Mikrogramm) von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt pro 0,5-ml-Dosis.
- Die sonstigen Bestandteile in Nuvaxovid JN.1 sind:
  - Dinatriumhydrogenphosphat-7 H<sub>2</sub>O
  - Natriumdihydrogenphosphat-1 H<sub>2</sub>O
  - Dinatriumhydrogenphosphat-2 H<sub>2</sub>O
  - Natriumchlorid
  - Polysorbat 80
  - Cholesterin
  - Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol)
  - Kaliumdihydrogenphosphat
  - Kaliumchlorid
  - Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Wasser für Injektionszwecke

#### Wie Nuvaxovid JN.1 aussieht und Inhalt der Packung

- Die Dispersion ist farblos bis gelblich, klar bis leicht opaleszent (pH-Wert 7,2).
- 0,5 ml Dispersion zur Injektion in einer Durchstechflasche mit einem Gummistopfen und blauem Flip-Off.
- Packungsgröße: 1 Einzeldosis-Durchstechflasche oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 1 Dosis von 0,5 ml.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

#### Hersteller

Novavax CZ a.s.  
Líbalova 2348/1, Chodov,  
149 00 Praha 4  
Tschechien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/ Belgique /Belgien**  
Sanofi Belgium  
tel: +32 2 710.54.00

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
тел.: +359 2 4942 480

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Lietuva**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
tel.: +32 2 710.54.00

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0055

**Danmark**

Sanofi A/S

Tel: +45 4516 7000

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 54 54 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.

Tηλ: +30.210.8009111

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor

Tel: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ.: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 6164 750

**Malta**

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394 275

**Nederland**

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

Sanofi-aventis Norge AS

Tel: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

Sanofi-Aventis GmbH

Tel: +43 (1) 80185-0.

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 8-634 50 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet am.**

Scannen Sie den Code mit einem mobilen Gerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



Oder besuchen Sie die URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

### **Weitere Informationsquellen**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Verabreichen Sie Nuvaxovid JN.1 intramuskulär, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, in einer Einzeldosis.

Bei bereits gegen COVID-19 geimpften Personen muss nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens 3 Monate gewartet werden, bevor Nuvaxovid JN.1 verabreicht werden kann.

Schwer abwehrgeschwächte Personen dürfen gemäß den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen erhalten.

### **Rückverfolgbarkeit**

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

### **Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung**

Sie dürfen den Impfstoff nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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 im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und 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.
- Nach der Entnahme und Verabreichung einer Einzeldosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen Restmenge zu entsorgen.

#### ***Prüfung der Durchstechflasche***

- Schwenken Sie die Durchstechflasche vor der Entnahme der Dosis vorsichtig. Nicht schütteln.

- Jede Durchstechflasche enthält eine farblose bis gelbliche, klare bis leicht opaleszente Dispersion.
- 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 aus der Einzeldosis-Durchstechflasche eine Dosis zu 0,5 ml entnommen werden kann.
- Eine 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.

*Verwerfen*

- Nach der Entnahme und Verabreichung einer Dosis ist die Durchstechflasche samt der darin enthaltenen etwaigen Restmenge zu entsorgen.

*Entsorgung*

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Nuvaxovid JN.1 Injektionsdispersion in einer Fertigspritze COVID-19-Impfstoff (rekombinant, adjuvantiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nuvaxovid JN.1 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid JN.1 beachten?
3. Wie wird Nuvaxovid JN.1 verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nuvaxovid JN.1 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Nuvaxovid JN.1 und wofür wird es angewendet?

Nuvaxovid JN.1 ist ein Impfstoff, der zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 ausgelöst, angewendet wird.

Nuvaxovid JN.1 wird an Personen im Alter von mindestens 12 Jahren verabreicht.

Der Impfstoff veranlasst das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers), Antikörper und spezialisierte weiße Blutkörperchen zu produzieren, die das Virus bekämpfen, um so vor COVID-19 zu schützen. Keiner der Bestandteile dieses Impfstoffs kann COVID-19 verursachen.

#### 2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Nuvaxovid JN.1 beachten?

##### Nuvaxovid JN.1 darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid JN.1 erhalten, wenn:

- Sie jemals eine schwere oder lebensbedrohliche allergische Reaktion nach Erhalt einer anderen Impfstoffinjektion oder nach dem Erhalt von Nuvaxovid oder Nuvaxovid JN.1 in der Vergangenheit hatten,
- Sie nach einer Injektion mit einer Nadel jemals ohnmächtig wurden,
- Sie hohes Fieber (über 38 °C) oder eine schwere Infektion haben. Sie können die Impfung jedoch erhalten, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege, etwa eine Erkältung, haben,

- Sie Blutgerinnungsprobleme haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln einnehmen,
- Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert (Immunschwäche) oder Sie Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z. B. hochdosierte Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Krebsmedikamente).

Nach der Impfung mit Nuvaxovid besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels) und Perikarditis (Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens), siehe Abschnitt 4. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten.

Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen von Myokarditis und Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Schmerzen im Brustkorb achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Nuvaxovid JN.1 erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass eine Einzeldosis Nuvaxovid JN.1 nicht allen Personen, die sie erhalten, vollständigen Schutz bietet, und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sein werden.

## **Kinder**

Nuvaxovid JN.1 wird nicht für Kinder unter 12 Jahren empfohlen. Derzeit liegen keine Informationen zur Anwendung von Nuvaxovid JN.1 bei Kindern unter 12 Jahren vor.

## **Anwendung von Nuvaxovid JN.1 zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, oder wenn Sie kürzlich eine andere Impfung erhalten haben oder beabsichtigen, eine andere Impfung zu erhalten.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige der in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) aufgelisteten Nebenwirkungen von Nuvaxovid JN.1 können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (zum Beispiel Schwäche- oder Schwindelgefühle oder starke Müdigkeit).

Sie dürfen kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Impfung unwohl fühlen. Warten Sie, bis alle Wirkungen der Impfung abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **Nuvaxovid JN.1 enthält Natrium und Kalium**

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

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

### **3. Wie wird Nuvaxovid JN.1 verabreicht?**

#### *Personen ab 12 Jahren*

Sie erhalten Nuvaxovid JN.1 als Einzeldosis in einer Injektion zu 0,5 ml.

Wenn Sie bereits eine COVID-19-Impfung erhalten haben, müssen Sie nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens drei Monate warten, bis Ihnen Nuvaxovid JN.1 verabreicht werden darf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff in einen Muskel, üblicherweise in Ihrem Oberarm, spritzen.

Während und nach jeder Injektion des Impfstoffs werden Sie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal für etwa 15 Minuten auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwacht.

Sie können nach Ermessen Ihres Arztes und unter Berücksichtigung Ihrer klinischen Umstände sowie der nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen (0,5 ml) Nuvaxovid JN.1 erhalten.

#### *Abwehrgeschwächte Personen*

Wenn Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert, können Ihnen in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen verabreicht werden.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen hervorrufen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen verschwinden innerhalb von ein paar Tagen nach ihrem Auftreten. Wenn Symptome anhalten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wie bei anderen Impfstoffen können Sie Schmerzen oder Beschwerden an der Injektionsstelle haben oder eine Rötung und Schwellung an dieser Stelle wahrnehmen. Diese Reaktionen klingen in der Regel innerhalb von wenigen Tagen ab.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt, nehmen Sie **sofort** ärztliche Hilfe in Anspruch:

- Ohnmacht oder Benommenheit
- Veränderungen Ihres Herzschlags
- Kurzatmigkeit
- pfeifendes Atemgeräusch
- Schwellung von Lippen, Gesicht oder Rachen
- Nesselsucht oder Ausschlag
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dazu gehören z. B.:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Übelkeit oder Erbrechen
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Druckempfindlichkeit oder Schmerzen an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- starke Müdigkeit (Ermüdung)
- allgemeines Unwohlsein

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rötung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schwellung an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )
- Schmerzen oder Beschwerden in Arm, Hand, Bein und/oder Fuß (Schmerzen in einer Extremität)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- vergrößerte Lymphknoten
- hoher Blutdruck
- juckende Haut, Hauthausschlag oder Nesselsucht
- Rötung der Haut
- juckende Haut an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird
- Schüttelfrost

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Wärme an der Stelle, wo die Injektion verabreicht wird

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- schwere allergische Reaktion
- ungewöhnliches Gefühl im Bereich der Haut, z. B. Kribbeln oder Prickeln (Parästhesie)
- vermindertes Gefühl oder Empfinden, insbesondere im Bereich der Haut (Hypästhesie)
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung der äußeren Umhüllung des Herzens (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen im Brustkorb führen können

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und die Chargenbezeichnung/Lotnummer angeben, falls verfügbar. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Nuvaxovid JN.1 aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Impfstoffs und die Beseitigung von nicht verwendetem Impfstoff verantwortlich.

Informationen zur Aufbewahrung, zur Haltbarkeit, Anwendung und Handhabung sind im Abschnitt am Ende der Packungsbeilage, der für medizinisches Fachpersonal bestimmt ist, beschrieben.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Nuvaxovid JN.1 enthält**

- Eine Dosis (0,5 ml) Nuvaxovid JN.1 enthält als Wirkstoff 5 Mikrogramm Spike-Protein\* von SARS-CoV-2 (Omicron JN.1) und ist mit Matrix-M adjuvantiert.

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

- Matrix-M dient in diesem Impfstoff als Adjuvans. Adjuvantien sind Substanzen, die in bestimmten Impfstoffen enthalten sind, um die Schutzwirkung des Impfstoffs zu beschleunigen, zu verbessern und/oder zu verlängern. Das Adjuvans Matrix-M enthält Fraktion-A (42,5 Mikrogramm) und Fraktion-C (7,5 Mikrogramm) von *Quillaja-saponaria*-Molina-Extrakt pro 0,5-ml-Dosis.
- Die sonstigen Bestandteile in Nuvaxovid JN.1 sind:
  - Dinatriumhydrogenphosphat-7 H<sub>2</sub>O
  - Natriumdihydrogenphosphat-1 H<sub>2</sub>O
  - Dinatriumhydrogenphosphat-2 H<sub>2</sub>O
  - Natriumchlorid
  - Polysorbat 80
  - Cholesterol
  - Phosphatidylcholin (einschließlich all-rac- $\alpha$ -Tocopherol)
  - Kaliumdihydrogenphosphat
  - Kaliumchlorid
  - Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
  - Wasser für Injektionszwecke

#### Wie Nuvaxovid JN.1 aussieht und Inhalt der Packung

- Die Dispersion ist farblos bis gelblich, klar bis leicht opaleszent (pH-Wert 7,2).
- 0,5 ml Dispersion zur Injektion in einer Fertigspritze mit einem Stempelstopfen und einer Spitzenkappe ohne Nadel oder als Kombipackung mit separater Nadel.
- Packungsgröße:
  - 10 Fertigspritzen
  - 1 Fertigspritze
  - 1 Fertigspritze mit separater Nadel
- Jede Spritze enthält 1 Dosis von 0,5 ml.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Winthrop Industrie  
 82 Avenue Raspail  
 94250 Gentilly  
 Frankreich

#### Hersteller

Novavax CZ a.s.  
 Líbalova 2348/1, Chodov,  
 149 00 Praha 4  
 Tschechien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/ Belgique /Belgien**  
 Sanofi Belgium  
 tel: +32 2 710.54.00

**България**  
 Swixx Biopharma EOOD  
 Тел.: +359 2 4942 480

**Lietuva**  
 Swixx Biopharma UAB  
 Tel: +370 5 236 9140

**Luxembourg/Luxemburg**  
 Sanofi Belgium  
 tel.: +32 2 710.54.00

**Česká republika**  
Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tel: +45 4516 7000

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 54 54 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
BIANEE A.E.  
Τηλ: +30.210.8009111

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

**Ísland**  
Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ.: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 6164 750

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0055

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394 275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
Sanofi-aventis Norge AS  
Tel: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
Sanofi-Aventis GmbH  
Tel: +43 (1) 80185-0.

**Polska**  
Sanofi Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 21 317 31 36

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 8-634 50 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet am.**

Scannen Sie den Code mit einem mobilen Gerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



Oder besuchen Sie die URL: <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>

### **Weitere Informationsquellen**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Verabreichen Sie Nuvaxovid JN.1 intramuskulär, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms, in einer Einzeldosis.

Bei bereits gegen COVID-19 geimpften Personen muss nach der letzten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs mindestens 3 Monate gewartet werden, bevor Nuvaxovid JN.1 verabreicht werden kann.

Schwer abwehrgeschwächte Personen dürfen gemäß den nationalen Empfehlungen zusätzliche Dosen erhalten.

### Rückverfolgbarkeit

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

### Anweisungen zur Handhabung und Verabreichung

Sie dürfen den Impfstoff nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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.
- Die Fertigspritze soll im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und im Umkarton aufbewahrt werden, um ihn vor Licht zu schützen.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton im Kühlschrank.
- Jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

### *Prüfung der Fertigspritze*

- Die Fertigspritze nicht schütteln.
- Jede Fertigspritze enthält eine farblose bis gelbliche, klare bis leicht opaleszente Dispersion.
- Unterziehen Sie den Inhalt der Fertigspritze vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und/oder Verfärbung. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn Sie eines der beiden feststellen.
- Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn die Spitzenkappe entfernt worden ist oder fehlt.
- Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn sie undicht ist oder sichtbare Risse darauf vorhanden sind.

### *Verabreichung der Fertigspritze*

- Fertigspritze ohne Nadel
  - In den Schachteln mit den Fertigspritzen sind keine Nadeln enthalten.
  - Eine sterile Nadel geeigneter Größe für die intramuskuläre Injektion verwenden (Nadeln der Größe 21 Gauge oder dünner).
- Fertigspritze mit separater Nadel
  - Verwenden Sie die in der Packung enthaltene Nadel.
- Die Spitzenkappe der Fertigspritze senkrecht nach oben richten und durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn entfernen. Die Spitzenkappe langsam und gleichmäßig entfernen. Beim Drehen möglichst nicht an der Spitzenkappe ziehen.
- Die Nadel aufsetzen, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie fest auf der Spritze sitzt.
- Die Kappe erst unmittelbar vor der Verabreichung von der Nadel entfernen.
- Die gesamte Dosis intramuskulär verabreichen, vorzugsweise in den Deltamuskel des Oberarms.

### *Verwerfen*

- Die Fertigspritze nach der Verabreichung entsorgen.

### *Entsorgung*

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