

▼ 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 um eine Mehrdosen-Durchstechflasche, die 10 Dosen zu je 0,5 ml enthält.

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 Anwendungsgebiete

Nuvaxovid wird angewendet für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 verursacht durch SARS-CoV-2 bei Personen ab 18 Jahren.

Dieser Impfstoff sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab 18 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).

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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuvaxovid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Nuvaxovid 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.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen 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 zweite Dosis des Impfstoffs darf nicht an Personen verabreicht werden, die auf die erste Dosis Nuvaxovid anaphylaktisch reagiert haben.

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 Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 0,5 ml, 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

Die Sicherheit von Nuvaxovid wurde anhand einer Zwischenanalyse von gepoolten Daten aus 5 klinischen Studien, die in Australien, Südafrika, im Vereinigten Königreich, in den USA und Mexiko laufen, beurteilt. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten insgesamt 49.950 Teilnehmer ab 18 Jahren mindestens eine Dosis Nuvaxovid (n = 30.058) oder Placebo (n = 19.892) erhalten. Zum Zeitpunkt der Impfung lag das mediane Alter bei 48 Jahren (Bereich 18 bis 95 Jahre). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 70 Tage nach der 2. Dosis, wobei 32.993 (66 %) Teilnehmer eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 2 Monaten nach der 2. Dosis erreicht hatten.

In den gepoolten Reaktogenitätsdaten, die Teilnehmer ab 18 Jahren berücksichtigen, die an den beiden Phase-III-Studien teilnahmen und mindestens eine Dosis Nuvaxovid (n = 19.898) oder Placebo (n = 10.454) erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (62 %), Ermüdung (53 %), Myalgie (51 %), Kopfschmerzen (50 %), Unwohlsein (41 %), Arthralgie (24 %) und Übelkeit oder Erbrechen (15 %). Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer mit einer medianen Dauer von nicht mehr als 2 Tagen bei lokalen Ereignissen und nicht mehr als 1 Tag bei systemischen Ereignissen nach der Impfung.

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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).

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Nuvaxovid

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Gefäßerkrankungen			Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit oder Erbrechen ^a		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag Erythem Pruritus Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie ^a Arthralgie ^a		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle ^a Schmerzen an der Injektionsstelle ^a Ermüdung ^a Unwohlsein ^{a,b}	Rötung an der Injektionsstelle ^{a, c} Schwellung an der Injektionsstelle ^a Fieber ^a Schüttelfrost Schmerzen in einer Extremität	Jucken 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).

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 (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.

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, andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX03

Wirkmechanismus

Nuvaxovid besteht aus gereinigtem rekombinantem Vollängen-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

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 ist eine laufende multizentrische, randomisierte, beobachterverblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Teilnehmern ab 18 Jahren in den Vereinigten Staaten und Mexiko. Bei der Aufnahme wurden die Teilnehmer nach Alter stratifiziert (18 bis 64 Jahre und ≥ 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 werden nach der zweiten Dosis zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19 für bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Nach der Erfassung ausreichender Sicherheitsdaten für einen Antrag auf Notfallzulassung wurden den ursprünglichen Placebo-Empfängern zwei Injektionen von Nuvaxovid im Abstand von 21 Tagen und den ursprünglichen Nuvaxovid-Empfängern zwei Injektionen von Placebo im Abstand von 21 Tagen angeboten („verblindetes Crossover“). Allen Teilnehmern wurde die Möglichkeit zu einer fortgesetzten Nachbeobachtung im Rahmen der Studie gegeben.

Die Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (bezeichnet als das Per-Protocol-Efficacy[PP-EFF]-Analyseset) umfasste 25.452 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 17.312) oder Placebo (n = 8.140) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21, Median 21 Tage [IQR 21–23], Bereich 14–60) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen.

Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und jener, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im PP-EFF-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, betrug das mediane Alter 47 Jahre (Bereich: 18 bis 95 Jahre); 88 % (n = 15.264) waren 18 bis

64 Jahre alt und 12 % (n = 2.048) waren mindestens 65 Jahre alt; 48 % waren weiblich; 94 % waren aus den Vereinigten Staaten und 6 % aus Mexiko; 76 % waren Weiße, 11 % waren Schwarze oder Afro-Amerikaner, 6 % waren Indianer (einschließlich Ureinwohner Nordamerikas) oder Ureinwohner Alaskas und 4 % waren Asiaten; 22 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. 16.493 (95 %) Teilnehmer wiesen mindestens eine vorbestehende Komorbidität oder ein Lebensstilmerkmal auf, die/das mit einem erhöhten Risiko von schwerer COVID-19 assoziiert ist. Zu den Komorbiditäten gehörten: Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 30 kg/m²), chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Nierenerkrankung und humanes Immundefizienz-Virus (HIV). Andere Hochrisiko-Merkmale waren ein Alter ≥ 65 Jahre (mit oder ohne Komorbiditäten) oder ein Alter < 65 Jahre mit Komorbiditäten und/oder Lebens- oder Arbeitsbedingungen mit bekanntem häufigem Kontakt mit SARS-CoV-2 oder in dicht besiedelten Gebieten.

COVID-19-Fälle wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durch ein Zentrallabor bestätigt. Die Wirksamkeit des Impfstoffs ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Wirksamkeit des Impfstoffs gegen durch PCR nachgewiesene COVID-19 mit Beginn ab 7 Tage nach der zweiten Impfung¹ – PP-EFF-Analyseset; Studie 2019nCoV-301

Untergruppe	Nuvaxovid			Placebo			Impfstoffwirksamkeit in % (95 %-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) ²	Inzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen ²	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%) ³	Inzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen ²	
Primärer Wirksamkeitsendpunkt							
Alle Teilnehmer	17.312	14 (0,1)	3,26	8.140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9; 94,6) ^{3,4}

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

² Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen.

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

⁴ 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 90,4 % (95 %-KI: 82,9–94,6). Keine Fälle von schwerer COVID-19 wurden bei den 17.312 Teilnehmern, die Nuvaxovid erhielten, gemeldet im Vergleich zu 4 Fällen von schwerer COVID-19 bei den 8.140 Placebo-Empfängern im PP-EFF-Analyseset.

Die Untergruppenanalysen des primären 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 ≥ 30 kg/m², chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankung und chronische Nierenerkrankung).

Die Wirksamkeitsergebnissen spiegeln die Erfassung während des Zeitraums wieder, in dem Stämme, die als besorgniserregende Varianten oder Varianten von Interesse eingestuft wurden, überwiegend in den beiden Ländern (USA und Mexiko) zirkulierten, in denen die Studie durchgeführt wurde. Sequenzierungsdaten lagen für 61 der 77 Endpunktfälle vor (79 %). Von diesen wurden 48 von 61 (79 %) als

besorgniserregende Varianten oder Varianten von Interesse identifiziert. Die am häufigsten identifizierten besorgniserregenden Varianten waren: Alpha mit 31/61 Fällen (51 %), Beta (2/61, 4 %) und Gamma (2/61, 4 %), während die häufigsten Varianten von Interesse Iota mit 8/61 Fällen (13 %) und Epsilon (3/61, 5 %) waren.

Studie 2 (2019nCoV-302)

Studie 2 ist eine laufende 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 Immundefizienz, Personen mit einer aktuellen Krebsdiagnose unter Krebstherapie, mit Autoimmunerkrankung, Personen, die eine chronische immunsupprimierende Therapie erhalten haben, oder Personen, die innerhalb der letzten 90 Tage Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten haben, Personen mit Blutgerinnungsstörungen oder 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 werden nach der ersten Impfserie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19 für bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Das primäre Wirksamkeitsanalyse-Set (PP-EFF) umfasste 14.039 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 7.020) oder Placebo (n = 7.019) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis im Median an Tag 21, [IQR 21–23], Bereich 16–45) erhielten, keine 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 56,0 Jahre (Bereich: 18 bis 84 Jahre); 72 % (n = 5.067) waren 18 bis 64 Jahre alt und 28 % (n = 1.953) waren im Alter von 65 bis 84; 49 % waren weiblich; 94 % waren Weiße, 3 % waren Asiaten, 1 % gemischter ethnischer Abstammung, < 1 % waren Schwarze oder Afro-Amerikaner und < 1 % hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; und 45 % hatten mindestens eine Komorbidität.

Tabelle 3: 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			Impfstoffwirksamkeit in % (95 %-KI)
	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen ¹	Teilnehmer N	COVID-19-Fälle n (%)	Inzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen ¹	
Primärer Wirksamkeitsendpunkt							
Alle Teilnehmer	7.020	10 (0,1)	6,53	7.019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2; 94,6) ^{2,3}
Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts							
Alter 18 bis 64 Jahre	5.067	9 (0,2)	12,30	5.062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7; 94,9) ²

Alter 65 bis 84 Jahre	1.953	1 (0,10) ²	---	1.957	9 (0,9) ²	---	88,9 % ⁴ (20,2; 99,7) ⁴
-----------------------	-------	-----------------------	-----	-------	----------------------	-----	--

1 Mittlere Erkrankungsinzidenzrate pro Jahr und 1.000 Personen.

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

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

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

Die Ergebnisse spiegeln den Zeitraum wider, in dem die Variante B.1.17 (Alpha) im Vereinigten Königreich zirkulierte. Identifizierung der Alpha-Variante basierte auf dem S-Gen-Dropout in der PCR-Diagnostik. Daten lagen für 95 der 106 Endpunktfälle vor (90 %). Von diesen wurden 66 von 95 (69 %) als Alpha-Variante, die anderen als Nicht-Alpha-Variante klassifiziert.

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

Substudie zur Verabreichung eines zugelassenen saisonalen Grippeimpfstoffs

Insgesamt 431 Teilnehmer wurden gleichzeitig mit inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoffen geimpft; 217 Teilnehmer der Substudie erhielten Nuvaxovid und 214 Placebo. Die demografischen und Baseline-Merkmale der Teilnehmer, die Nuvaxovid erhielten, und der Teilnehmer, die Placebo erhielten, waren ausgewogen. Im Per-Protocol-Immunogenitäts(PP-IMM)-Analyseset für Teilnehmer, die Nuvaxovid (n = 191) erhielten, lag das mediane Alter bei 40 Jahren (Bereich: 22 bis 70 Jahre); 93 % (n = 178) waren 18 bis 64 Jahre alt und 7 % (n = 13) waren im Alter von 65 bis 84; 43 % waren weiblich; 75 % waren Weiße, 23 % waren gemischter ethnischer Abstammung oder gehörten ethnischen Minderheiten an; und 27 % hatten mindestens eine Komorbidität. Die gleichzeitige Verabreichung führte zu 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 ist eine laufende 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 2.770 Teilnehmer, die entweder Nuvaxovid (n = 1.408) oder Placebo (n = 1.362) bekamen, zwei Dosen (1. Dosis an Tag 0; 2. Dosis an Tag 21) erhielten, keine ausschließende Prüfplanabweichung und keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion bis 7 Tage nach der zweiten Dosis aufwiesen.

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

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

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

Ältere Patienten

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

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Genotoxizität und Karzinogenität

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

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Adjuvans (Matrix-M)

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

Für Adjuvans: siehe auch Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche

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 6 Stunden bei 2 °C bis 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.

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

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: 10 Mehrdosen-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.
- Notieren Sie das Datum und die Uhrzeit des Verwerfens auf dem Etikett der Durchstechflasche. Innerhalb von 6 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 zehn (10) Dosen zu 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:

- Nuvaxovid enthält kein Konservierungsmittel. Bewahren Sie die angebrochene Durchstechflasche nach dem ersten Anbruch für bis zu 6 Stunden bei 2 °C bis 25 °C auf, siehe Abschnitt 6.3.

Verwerfen:

- Verwerfen Sie diesen Impfstoff, wenn er nicht innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Anbruch der Durchstechflasche aufgebraucht wird, siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung:

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1618/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

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