

FACHINFORMATION

▼ 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

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit oranger Kappe, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss.

Eine Durchstechflasche (1,3 ml) enthält nach dem Verdünnen 10 Dosen von je 0,2 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,2 ml) enthält 10 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran ist eine einzelsträngige Boten-RNA (mRNA) mit 5'-Cap-Struktur, die unter Verwendung einer zellfreien *in-vitro*-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (steriles Konzentrat)
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße, gefrorene Dispersion (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 angewendet.

Die Anwendung des Impfstoffs sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär in einer Grundimmunisierung von 2 Dosen (je 0,2 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren

Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wird ein Kind zwischen den beiden Dosen der Grundimmunisierung 12 Jahre alt, sollte es auch die zweite Dosis der Impfserie zu 10 Mikrogramm erhalten.

Auffrischungsimpfung

Auffrischungsimpfung bei Kindern 5 bis 11 Jahren

Eine Auffrischungsimpfung mit Comirnaty 10 Mikrogramm kann bei Kindern von 5 bis 11 Jahren mindestens 6 Monate nach der Grundimmunisierung intramuskulär verabreicht werden.

Austauschbarkeit

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller zur Vervollständigung der Grundimmunisierung ist nicht erwiesen. Personen, die eine Dosis Comirnaty erhalten haben, sollten weiterhin Comirnaty erhalten, um die Grundimmunisierung abzuschließen.

Kinder und Jugendliche

Für Personen von 6 Monaten bis 4 Jahren steht eine pädiatrische Formulierung zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Comirnaty bei Säuglingen unter 6 Monaten ist noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion sollte nach dem Verdünnen intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach dem Verdünnen enthalten die Durchstechflaschen von Comirnaty 10 Dosen von je 0,2 ml des Impfstoffs. Um 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen, sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden. Die Kombination aus Spritze und Nadel mit geringem Totvolumen sollte ein Totvolumen von nicht mehr als 35 Mikrolitern haben. Wenn Standardspritzen und -nadeln verwendet werden, reicht das Volumen möglicherweise nicht aus, um 10 Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:

- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Überschüssiger Impfstoff von mehreren Durchstechflaschen darf nicht zusammengeführt werden.

Die bevorzugte Stelle ist der Deltamuskel des Oberarms.

Injizieren Sie den Impfstoff nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal.

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

Für Vorsichtsmaßnahmen vor der Verabreichung des Impfstoffs siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zum Auftauen, zur Handhabung und 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

Es wurden Fälle von Anaphylaxie berichtet. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs sollte immer eine angemessene medizinische Versorgung und Überwachung bereitstehen.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Keine weitere Dosis des Impfstoffs sollte an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach einer früheren Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Comirnaty besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen auf. Sie wurden häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern beobachtet. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf der Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung nicht von einer Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet (siehe Abschnitt 4.8).

Angehörige der Heilberufe sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis oder Perikarditis achten. Die Geimpften (einschließlich Eltern und Betreuer) sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sich bei ihnen Symptome zeigen, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen, wie (akute und anhaltende) Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen nach der Impfung.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Leitlinien und/oder Spezialisten für die Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung konsultieren.

Angstbedingte-Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Herzklopfen, Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Parästhesie, Hypoästhesie und Schwitzen) können im Zusammenhang mit dem Impfvorgang selbst auftreten. Stressbedingte Reaktionen sind vorübergehend und klingen von selbst wieder ab. Die Betroffenen sollten darauf hingewiesen werden, die Symptome dem Impfarzt mitzuteilen, damit dieser sie beurteilen kann. Es ist wichtig, dass Vorkehrungen getroffen werden, um Verletzungen durch Ohnmachtsanfälle zu vermeiden.

Gleichzeitige Erkrankung

Die Impfung sollte bei Personen mit akuter, schwerer, fieberhafter Erkrankung oder akuter Infektion verschoben werden. Das Vorliegen einer geringfügigen Infektion und/oder leichtem Fieber sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

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

Immungeschwächte Personen

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty könnte bei immungeschwächten Personen geringer sein.

Die Empfehlung, bei stark immungeschwächten Personen eine dritte Dosis in Betracht zu ziehen, basiert auf begrenzten serologischen Nachweisen aus einer Fallserie in der Literatur zur klinischen Behandlung von Patienten mit iatrogenen Immunsuppression nach Transplantation solider Organe (siehe Abschnitt 4.2).

Dauer des Impfschutzes

Die Dauer der Schutzwirkung des Impfstoffs ist nicht bekannt, da sie noch in laufenden klinischen Studien ermittelt wird.

Einschränkungen der Wirksamkeit des Impfstoffs

Wie bei jedem Impfstoff schützt die Impfung mit Comirnaty möglicherweise nicht jeden Geimpften. Personen sind möglicherweise erst 7 Tage nach ihrer zweiten Impfdosis vollständig geschützt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Menge von Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit Comirnaty geimpft wurden, hat keine Zunahme unerwünschter Schwangerschaftsausgänge gezeigt. Zwar liegen derzeit nur wenige Daten zum Schwangerschaftsausgang nach einer Impfung im ersten Trimenon vor, jedoch wurde kein erhöhtes

Risiko für eine Fehlgeburt beobachtet. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Comirnaty kann während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Comirnaty vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty kann während der Stillzeit angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach 2 Dosen

In Studie 3 erhielten insgesamt 3 109 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 1 Dosis Comirnaty 10 Mikrogramm und insgesamt 1 538 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren erhielten Placebo. Zum Zeitpunkt der Analyse von Studie 3 Phase 2/3 mit Daten bis zum Stichtag 20. Mai 2022 wurden 2 206 (1 481 Comirnaty 10 Mikrogramm und 725 Placebo) Kinder für mindestens ≥ 4 Monate nachbeobachtet nach der zweiten Dosis in dem placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum. Die Sicherheitsbewertung in Studie 3 ist im Gange.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Comirnaty bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren, die 2 Impfungen erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle ($> 80\%$), Ermüdung ($> 50\%$), Kopfschmerzen ($> 30\%$), Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle ($\geq 20\%$), Myalgie, Schüttelfrost und Durchfall ($> 10\%$).

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach Auffrischungsimpfung

In einer Untergruppe von Studie 3 erhielten insgesamt 401 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 5 Monate (Bereich von 5 bis 9 Monaten) nach Abschluss der Grundimmunisierung eine Auffrischungsimpfung mit Comirnaty 10 Mikrogramm. Die Analyse der Untergruppe aus der Phase 2/3 der Studie 3 basiert auf Daten bis zum Stichtag 22. März 2022 (mediane Nachbeobachtungszeit von 1,3 Monaten).

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach der Grundimmunisierung. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle ($> 70\%$), Ermüdung ($> 40\%$), Kopfschmerzen ($> 30\%$), Myalgie, Schüttelfrost, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle ($> 10\%$).

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen

In einer Analyse der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung von Studie 2 waren 2 260 Jugendliche (1 131 Comirnaty und 1 129 Placebo) 12 bis 15 Jahre alt. Davon wurden 1 559 Jugendliche (786 Comirnaty und 773 Placebo) nach der zweiten Dosis für ≥ 4 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Comirnaty bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren, die 2 Dosen erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle ($> 90\%$), Ermüdung und Kopfschmerzen ($> 70\%$), Myalgie und Schüttelfrost ($> 40\%$), Arthralgie und Fieber ($> 20\%$).

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen

In Studie 2 erhielten insgesamt 22 026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis Comirnaty 30 Mikrogramm und insgesamt 22 021 Teilnehmer ab 16 Jahren erhielten Placebo (darunter 138 und 145 Jugendliche im Alter von 16 und 17 Jahren in der Impfstoff- bzw. Placebogruppe). Insgesamt 20 519 Teilnehmer ab 16 Jahren erhielten 2 Dosen Comirnaty.

Zum Zeitpunkt der Analyse von Studie 2 mit einem Datenstichtag zum 13. März 2021 für den placebokontrollierten verblindeten Nachbeobachtungszeitraum bis zum Entblindungsdatum der Teilnehmer wurden insgesamt 25 651 (58,2 %) Teilnehmer (13 031 Comirnaty und 12 620 Placebo) ab 16 Jahren nach der zweiten Dosis ≥ 4 Monate nachbeobachtet. Darunter waren insgesamt 15 111 (7 704 Comirnaty und 7 407 Placebo) Teilnehmer im Alter von 16 bis 55 Jahren und insgesamt 10 540 (5 327 Comirnaty und 5 213 Placebo) Teilnehmer ab 56 Jahren.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern ab 16 Jahren, die 2 Dosen erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle ($> 80\%$), Ermüdung ($> 60\%$), Kopfschmerzen ($> 50\%$), Myalgie ($> 40\%$), Schüttelfrost ($> 30\%$), Arthralgie ($> 20\%$), Fieber und Schwellung an der Injektionsstelle ($> 10\%$), die normalerweise von leichter oder mäßiger Intensität waren und innerhalb weniger Tage nach der Impfung abklingen. Eine etwas geringere Häufigkeit von Reagenitätsereignissen war mit einem höheren Alter verbunden.

Das Sicherheitsprofil bei 545 Teilnehmern ab 16 Jahren, die Comirnaty erhielten und zu Studienbeginn seropositiv für SARS-CoV-2 waren, war ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung.

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach Auffrischungsimpfung

Eine Untergruppe von 306 Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren aus der Phase 2/3 der Studie 2, die den ursprünglichen Comirnaty-Zyklus mit zwei Dosen abgeschlossen hatten, erhielt eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty etwa 6 Monate (Bereich von 4,8 bis 8,0 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis. Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8,3 Monaten (Bereich von 1,1 bis 8,5 Monaten) und 301 Teilnehmer wurden ≥ 6 Monate nach der Auffrischungsimpfung bis zum Stichtag (22. November 2021) nachbeobachtet.

Das Gesamtsicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung war ähnlich wie nach 2 Dosen. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Teilnehmern im Alter von 18 bis 55 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle ($> 80\%$), Ermüdung ($> 60\%$), Kopfschmerzen ($> 40\%$), Myalgie ($> 30\%$), Schüttelfrost und Arthralgie ($> 20\%$).

In Studie 4, einer placebokontrollierten Auffrischungsstudie, erhielten Teilnehmer ab 16 Jahren, die aus Studie 2 rekrutiert wurden, mindestens 6 Monate nach der zweiten Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,8 Monaten (Bereich von 0,3 bis 7,5 Monaten) nach der

Auffrischungsimpfung in der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit bis zum Stichtag (8. Februar 2022). Von diesen Teilnehmern wurden 1 281 Teilnehmer (895 Comirnaty und 386 Placebo) für ≥ 4 Monate nach der Auffrischungsimpfung mit Comirnaty nachbeobachtet. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen von Comirnaty festgestellt.

Auffrischungsimpfung nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Comirnaty-Auffrischungsimpfung bei Personen, die die Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (heterologe Auffrischungsimpfung) abgeschlossen hatten, wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden, sind unten entsprechend folgender 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 von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Systemorgan- klasse	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadeno- pathie ^a			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritis, Urtikaria ^b , Angioödem ^b)			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen		Schwindelgefühl ^d ; Lethargie	akute periphere Fazialis- parese ^c		Parästhesie ^d , Hypoästhesie ^d
Herz- erkrankungen					Myokarditis ^d ; Perikarditis ^d	

Systemorgan- klasse	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhö ^d	Übelkeit; Erbrechen ^d				
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche			Erythema multiforme ^d
Skelettmuskula- tur-, Bindege- webs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten ^e			
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse						starke Menstruations- blutungen ⁱ
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Schmerzen an der Injek- tionsstelle; Ermüdung; Schüttel- frost; Fieber ^f ; Schwellung an der Injek- tionsstelle	Rötung an der Injektions- stelle ^h	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle			Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße ^d ; Anschwellen des Gesichts ^g

- Eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie wurde bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 11 Jahren in der Studie 3 (2,5 % gegenüber 0,7 %) und bei Teilnehmern ab 16 Jahren in Studie 4 (2,8 % gegenüber 0,4 %) beobachtet, die eine Auffrischungsimpfung erhielten im Vergleich zu Teilnehmern, die 2 Dosen erhielten.
- Die Häufigkeitskategorie für Urtikaria und Angioödem war „selten“.
- Während des Verträglichkeitsnachbeobachtungszeitraums der klinischen Studie bis zum 14. November 2020 wurde von vier Teilnehmern in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe eine akute periphere Fazialisparese (oder Gesichtslähmung) berichtet. Der Beginn war am Tag 37 nach Dosis 1 (der Teilnehmer erhielt keine Dosis 2) und an den Tagen 3, 9 und 48 nach Dosis 2. In der Placebogruppe wurden keine Fälle von akuter peripherer Fazialisparese (oder Gesichtslähmung) berichtet.
- Nach der Zulassung erfasste Nebenwirkung.
- Bezieht sich auf den geimpften Arm.
- Nach der zweiten Dosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Häufigkeit von Fieber beobachtet.
- Bei Impfungen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.
- Rötung an der Injektionsstelle traten häufiger (sehr häufig) bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren auf.
- Die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myokarditis und Perikarditis

Das erhöhte Risiko einer Myokarditis nach der Impfung mit Comirnaty ist bei jüngeren Männern am höchsten (siehe Abschnitt 4.4).

In zwei großen europäischen pharmako-epidemiologischen Studien wurde das erhöhte Risiko bei jüngeren Männern nach der zweiten Dosis von Comirnaty abgeschätzt. Eine Studie zeigte, dass in einem Zeitraum von 7 Tagen nach der zweiten Dosis etwa 0,265 (95 %-KI: 0,255-0,275) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen auftraten. In einer anderen Studie wurden in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis 0,56 (95%-KI: 0,37-0,74) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen festgestellt.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass das Risiko einer Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung mit Comirnaty bei Kindern von 5 bis 11 Jahren geringer zu sein scheint als bei Kindern von 12 bis 17 Jahren.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

Es liegen Daten zur Überdosierung von 52 Studienteilnehmern der klinischen Studie vor, die aufgrund eines Verdünnungsfehlers 58 Mikrogramm Comirnaty erhielten. Die Geimpften berichteten nicht über eine Zunahme der Reaktogenität oder unerwünschte Reaktionen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX03

Wirkmechanismus

Die Nukleosid-modifizierte Boten-RNA (mRNA) in Comirnaty ist in Lipid-Nanopartikeln formuliert, die es ermöglichen, die nicht-replizierende RNA in Wirtszellen einzubringen, um die transiente Expression des SARS-CoV-2 Spike (S)-Antigens zu steuern. Die mRNA kodiert für membranverankertes S-Protein in voller Länge mit zwei Punktmutationen innerhalb der zentralen Helix. Die Mutation dieser beiden Aminosäuren zu Prolin fixiert das S-Protein in einer antigenetisch bevorzugten Prä-Fusions-Konformation. Der Impfstoff löst sowohl neutralisierende Antikörper als auch zelluläre Immunantworten gegen das Spike (S)-Antigen aus, was zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann.

Wirksamkeit

Die Studie 2 ist eine multizentrische, multinationale, Phase 1/2/3 randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete Dosisfindungs-, Impfstoffkandidatenauswahl- und Wirksamkeitsstudie bei Teilnehmern ab 12 Jahren. Die Randomisierung wurde nach Alter stratifiziert: 12 bis 15 Jahre, 16 bis 55 Jahre oder 56 Jahre und älter, mit einem Minimum von 40 % der Teilnehmer in der Gruppe der ≥ 56 -Jährigen. Ausgeschlossen von der Studie waren Teilnehmer mit geschwächtem Immunsystem und diejenigen mit vorheriger klinischer oder mikrobiologischer Diagnose von COVID-19. Teilnehmer mit vorbestehender stabiler Krankheit, definiert als Krankheit, die keine signifikante Änderung der Therapie oder Krankenhauseinweisung aufgrund Verschlechterung der Krankheit während der 6 Wochen vor der Teilnahme erforderte, wurden eingeschlossen, ebenso wie Teilnehmer mit bekannter stabiler Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis C-Virus (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV).

Wirksamkeit in Teilnehmern ab 16 Jahre – nach 2 Dosen

Im Phase 2/3-Teil der Studie 2, basierend auf den bis zum 14. November 2020 gesammelten Daten, wurden ungefähr 44 000 Teilnehmer zu gleichen Teilen randomisiert und erhielten 2 Dosen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs oder Placebo. Die Wirksamkeitsanalysen umfassten Teilnehmer, die ihre zweite Impfung innerhalb von 19 bis 42 Tagen nach ihrer ersten Impfung erhielten. Die Mehrheit (93,1 %) der Geimpften erhielt die zweite Dosis 19 bis 23 Tage nach Dosis 1. Es ist geplant, dass die Teilnehmer bis zu 24 Monate nach der Dosis 2 beobachtet werden, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit gegen COVID-19 zu beurteilen. In der klinischen Studie mussten die Teilnehmer ein Mindestintervall von 14 Tagen vor und nach der Verabreichung eines Influenza-Impfstoffs einhalten, um entweder Placebo- oder COVID-19-mRNA-Impfstoff zu erhalten. In der klinischen Studie mussten die Teilnehmer ein Mindestintervall von 60 Tagen vor oder nach Erhalt von Blut-/Plasmaprodukten oder Immunglobulinen bis zum Abschluss der Studie einhalten, um entweder Placebo- oder COVID-19-mRNA-Impfstoff zu erhalten.

Die Population für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts umfasste 36 621 Teilnehmer ab 12 Jahren (18 242 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 18 379 in der Placebogruppe), die bis 7 Tage nach der zweiten Dosis keinen Hinweis einer vorherigen Infektion mit SARS-CoV-2 hatten. Außerdem waren 134 Teilnehmer im Alter von 16 bis 17 Jahren (66 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 68 in der Placebogruppe) und 1 616 Teilnehmer 75 Jahre und älter (804 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 812 in der Placebogruppe).

Zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse wurden die Teilnehmer über insgesamt 2 214 Personenjahre in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe und 2 222 Personenjahre in der Placebogruppe bezüglich symptomatisches COVID-19 untersucht.

Es gab keine signifikanten klinischen Unterschiede in der Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs bei Teilnehmern mit einem Risiko für schweres COVID-19, einschließlich derjenigen mit einer oder mehreren Komorbiditäten, die das Risiko für schweres COVID-19 erhöhen (z. B. Asthma, Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m², chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck).

Die Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Wirksamkeit des Impfstoffs - Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 gemäß Altersuntergruppen - Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 - auswertbare Wirksamkeitspopulation (7 Tage)

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tage nach Dosis 2 bei Teilnehmern ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion*			
Untergruppe	COVID-19-mRNA-Impfstoff N^a = 18 198 Fälle n1^b Beobachtungszeit^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Fälle n1^b Beobachtungszeit^c (n2^d)	Wirksamkeit des Impfstoffs% (95 % KI)^e
Alle Teilnehmer	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 bis 64 Jahre	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 Jahre und älter	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 bis 74 Jahre	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 Jahre und älter	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt [*Falldefinition: (mindestens 1 von) Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder gesteigerte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder vermehrte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.]

* Teilnehmer, bei denen (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) kein serologischer oder virologischer Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion vorlag (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

- N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
- n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
- Gesamtbeobachtungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt über alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
- n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
- Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst. KI nicht für Multiplizität adjustiert.

Die Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs in der Verhinderung des ersten Auftretens von COVID-19 ab 7 Tagen nach der zweiten Dosis im Vergleich zu Placebo betrug 94,6 % (95 % Konfidenzintervall von 89,6 % bis 97,6 %) bei Teilnehmern ab 16 Jahren mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion mit SARS-CoV-2.

Darüber hinaus zeigten Untergruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts ähnliche Wirksamkeitspunktschätzungen für alle Geschlechter und ethnischen Gruppen sowie für Teilnehmer mit medizinischen Komorbiditäten, die mit einem hohen Risiko eines schweren Verlaufs für COVID-19 verbunden sind.

Es wurden aktualisierte Wirksamkeitsanalysen durchgeführt, die zusätzliche bestätigte COVID-19-Fälle enthielten und während der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtung auftraten und bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in der Wirksamkeitspopulation repräsentieren.

Die aktualisierten Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, nach Altersuntergruppe – Teilnehmer ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion* vor 7 Tagen nach Dosis 2 – auswertbare Wirksamkeitspopulation (7 Tage) während der placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit

Untergruppe	COVID-19-mRNA-Impfstoff N ^a = 20 998 Fälle n1 ^b Beobachtungszeit ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Fälle n1 ^b Beobachtungszeit ^c (n2 ^d)	Wirksamkeit des Impfstoffs % (95 % KI ^e)
Alle Teilnehmer ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 bis 64 Jahre	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 Jahre und älter	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 bis 74 Jahre	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 Jahre und älter	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

* Teilnehmer, die keinen Hinweis auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch NAAT (Nasenabstrich) bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

- N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
- n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
- Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
- n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
- Das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.
- Eingeschlossene bestätigte Fälle bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren: 0 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe; 16 in der Placebogruppe.

In der aktualisierten Wirksamkeitsanalyse betrug die Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs bei der Verhinderung des ersten Auftretens von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 im Vergleich zu Placebo 91,1 % (95 %-KI von 88,8 % bis 93,0 %) bei den Teilnehmern der auswertbaren Wirksamkeitspopulation mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion mit SARS-CoV-2 während des Zeitraums, in dem die Wuhan/Wild-Typ- und Alpha-Varianten die vorherrschenden zirkulierenden Stämme waren.

Darüber hinaus zeigten die aktualisierten Wirksamkeitsanalysen bei Untergruppen ähnliche Wirksamkeitspunktschätzungen bei allen Geschlechtern, ethnischen Gruppen, geografischen Gruppen und Teilnehmern mit medizinischen Begleiterkrankungen und Fettleibigkeit, die mit einem hohen Risiko für schweres COVID-19 assoziiert sind.

Wirksamkeit gegen schweres COVID-19

Aktualisierte Wirksamkeitsanalysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte unterstützen den Nutzen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs bei der Prävention von schwerem COVID-19.

Ab dem 13. März 2021 wird die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schweres COVID-19 nur für Teilnehmer mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion dargestellt (Tabelle 4), da die COVID-19-Fallzahlen bei Teilnehmern ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion die gleichen waren wie bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion sowohl in der COVID-19-mRNA-Impfstoff- als auch in der Placebogruppe.

Tabelle 4: Wirksamkeit des Impfstoffs - Erstes schweres Auftreten von COVID-19 bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion auf der Grundlage der Food and Drug Administration (FDA)* nach Dosis 1 oder ab 7 Tagen nach Dosis 2 in der placebokontrollierten Nachbeobachtung

	COVID-19-mRNA-Impfstoff Fälle n1^a Beobachtungszeit (n2^b)	Placebo Fälle n1^a Beobachtungszeit (n2^b)	Wirksamkeit des Impfstoffs % (95 % KI^c)
Nach Dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 Tage nach Dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

* Schwere Erkrankung durch COVID-19 gemäß FDA-Definition ist bestätigtes COVID-19 und das Vorhandensein von mindestens 1 der folgenden Punkte:

- Klinische Anzeichen in Ruhe, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (Atemfrequenz ≥ 30 Atemzüge pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 Schläge pro Minute, Sauerstoffsättigung ≤ 93 % bei Raumluft auf Meereshöhe oder Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu fraktioniertem eingeatmetem Sauerstoff < 300 mmHg);
- Atmungsversagen [definiert als Bedarf an Sauerstoff mit hohem Fluss (High-Flow-Sauerstoffbeatmung), nichtinvasive Beatmung, mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)];
- Anzeichen eines Schocks (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, diastolischer Blutdruck < 60 mmHg oder Bedarf an Vasopressoren);
- Signifikante akute Nieren-, Leber- oder neurologische Funktionsstörung;
- Einweisung in eine Intensivstation;
- Tod.

a. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.

b. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.

c. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.

d. Die Wirksamkeit wurde anhand der gesamten Dosis-1-Wirksamkeitspopulation (modifizierte Intention-to-Treat-Population) bewertet, die alle randomisierten Teilnehmer umfasste, die mindestens eine Dosis des Studienimpfstoffs erhielten.

e. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von der Dosis 1 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

f. Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage der auswertbaren Wirksamkeitspopulation (7 Tage) bewertet, die alle in Frage kommenden randomisierten Teilnehmer umfasst, die alle Dosen der Studienimpfstoffs erhielten wie randomisiert innerhalb des vordefinierten Zeitfensters und die keine anderen wichtigen Protokollabweichungen aufweisen, wie vom Kliniker festgelegt.

g. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Wirksamkeit und Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren – nach 2 Dosen

In einer ersten Analyse der Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren (mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von > 2 Monaten nach Dosis 2) ohne Nachweis einer vorherigen Infektion traten bei 1 005 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, keine Fälle auf, und bei 978 Teilnehmern, die Placebo erhielten, waren es 16 Fälle. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 100 % (95 % Konfidenzintervall 75,3 bis 100,0). Bei den Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer vorherigen Infektion gab es 0 Fälle bei den 1 119 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 18 Fälle bei den 1 110 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Dies zeigt ebenfalls, dass die Punktschätzung für die Wirksamkeit 100 % beträgt (95 % Konfidenzintervall 78,1 bis 100,0).

Aktualisierte Wirksamkeitsanalysen wurden mit zusätzlichen bestätigten COVID-19-Fällen durchgeführt, die während der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtung auftraten und bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in der Wirksamkeitspopulation repräsentieren.

In der aktualisierten Wirksamkeitsanalyse von Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es bei 1.057 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, keine Fälle und bei 1 030 Teilnehmern, die Placebo erhielten, traten 28 Fälle auf. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 100 % (95 % Konfidenzintervall 86,8 bis 100,0) während des Zeitraums, in dem die Alpha-Variante der vorherrschende zirkulierende Stamm war. Bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 0 Fälle bei den 1 119 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 30 Fälle bei den 1 109 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Dies zeigt ebenfalls, dass die Punktschätzung für die Wirksamkeit 100 % beträgt (95 % Konfidenzintervall 87,5 bis 100,0).

In Studie 2 wurde eine Analyse der SARS-CoV-2-neutralisierenden Titer ein Monat nach der zweiten Dosis bei einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Teilnehmern durchgeführt, die bis zu einem Monat nach der zweiten Dosis keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten, wobei das Ansprechen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren (n = 190) mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren (n = 170) verglichen wurde.

Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) in der Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen zur Altersgruppe der 16- bis 25-Jährigen betrug 1,76 mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall von 1,47 bis 2,10. Somit wurde das Kriterium der 1,5-fachen Nichtunterlegenheit erfüllt, da die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für das geometrische Mittelwertverhältnis [GMR] > 0,67 war.

Wirksamkeit und Immunogenität bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach 2 Dosen

Studie 3 ist eine Phase 1/2/3-Studie, die aus einem offenen Dosisfindungsteil des Impfstoffs (Phase 1) und einem multizentrischen, multinationalen, randomisierten, placebokontrollierten, beobachterblinden Wirksamkeitsteil (Phase 2/3) besteht, die Teilnehmer im Alter von 5 bis 11 Jahren einbezogen hat. Die Mehrheit (94,4%) der randomisiert Geimpften erhielt die zweite Dosis 19 bis 23 Tage nach Dosis 1.

Erste deskriptive Ergebnisse zur Wirksamkeit des Impfstoffs bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren ohne Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 5 dargestellt. Bei Teilnehmern mit Hinweisen auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion wurden weder in der Impfstoffgruppe noch in der Placebogruppe Fälle von COVID-19 beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2: Ohne Nachweis einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Phase 2/3 – Kinder 5 bis 11 Jahren, auswertbare Wirksamkeitspopulation

Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 bei Kindern von 5 bis 11 Jahren ohne Nachweis auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion*			
	COVID-19-mRNA-Impfstoff 10 Mikrogramm/Dosis N^a = 1 305 Fälle n¹^b Beobachtungszeit^c (n²^d)	Placebo N^a = 663 Fälle n¹^b Beobachtungszeit^c (n²^d)	Wirksamkeit des Impfstoffs % (95 % KI)
Kinder 5 bis 11 Jahre	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt (Symptome enthalten: Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder verstärkte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

* Teilnehmer, die keinen Hinweis auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch NAAT (Nasenabstrich) bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

- N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
- n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
- Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
- n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.

Eine vorab festgelegte hypothesengesteuerte Wirksamkeitsanalyse wurde mit zusätzlichen bestätigten COVID-19-Fällen durchgeführt, die während der verblindeten, placebokontrollierten Nachbeobachtung auftraten, was bis zu 6 Monate nach Dosis 2 in der Wirksamkeitspopulation entspricht.

In der Wirksamkeitsanalyse von Studie 3 bei Kindern von 5 bis 11 Jahren ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 10 Fälle bei den 2 703 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 42 Fälle von 1 348 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 88,2 % (95 % Konfidenzintervall 76,2 bis 94,7) während des Zeitraums, in dem die Delta-Variante der vorherrschende zirkulierende Stamm war. Bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 12 Fälle bei den 3 018 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 42 Fälle bei den 1 511 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 85,7 % (95 % Konfidenzintervall 72,4 bis 93,2).

In Studie 3 zeigte eine Analyse der 50%igen neutralisierenden SARS-CoV-2-Titer (NT50) 1 Monat nach der zweiten Dosis bei einer zufällig ausgewählten Untergruppe von Teilnehmern die Wirksamkeit durch einen Vergleich der Immunantworten von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) im Phase-2/3-Teil der Studie 3 mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren im Phase-2/3-Teil der Studie 2, die bis zu einem Monat nach Dosis 2 keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten und die die vorgegebenen Immunobridgingkriterien sowohl für das geometrische Mittelverhältnis (GMR) als auch für die serologische Reaktions-Differenz erfüllten, wobei serologische Reaktion als Erreichen eines mindestens 4-fachen Anstiegs der SARS-CoV-2-NT50 gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert ist.

Das GMR des SARS-CoV-2 NT50 1 Monat nach Dosis 2 bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) im Vergleich zu jungen Erwachsenen im Alter von 16 bis 25 Jahren betrug 1,04 (zweiseitiges 95% KI: 0,93; 1,18). Unter den Teilnehmern ohne vorherigen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 hatten 99,2 % der Kinder im Alter von 5 bis

11 Jahren und 99,2 % der Teilnehmer im Alter von 16 bis 25 Jahren eine serologische Reaktion 1 Monat nach Dosis 2. Der Unterschied in den Anteilen der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion hatten, zwischen den beiden Altersgruppen (Kinder - junge Erwachsene) betrug 0,0 % (zweiseitiger 95%-KI: -2,0 %, 2,2 %). Diese Informationen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Zusammenfassung des geometrischen Mittelwerts für den 50 %igen neutralisierenden Titer und des Unterschieds in den Prozentsätzen der Teilnehmer mit serologischer Reaktion - Vergleich von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (Studie 3) mit Teilnehmern im Alter von 16 bis 25 Jahren (Studie 2) - Teilnehmer ohne Nachweis einer Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 2 - Untergruppe mit Immunbridging - Phase 2/3 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		COVID-19 mRNA Impfstoffe		5 bis 11 Jahre/ 16 bis 25 Jahre	
		10 Mikrogramm/ Dosis 5 bis 11 Jahre N ^a =264	30 Mikrogramm/ Dosis 16 bis 25 Jahre N ^a =253		
	Zeitpunkt ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunbridging- Ziel erreicht ^e (J/N)
Geometrischer Mittelwert 50% neutralisierende Titer^f (GMT^c)	1 Monat nach Dosis 2	1.197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1.146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Zeitpunkt ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Differenz % ⁱ (95 % KI ⁱ)	Immunbridging- Ziel erreicht ^k (J/N)
Serologische Reaktionsrate (%) für 50% neutralisierende Titer^f	1 Monat nach Dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	J

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NAAT = Nukleinsäure-Amplifikationstest; NT50 = 50% neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (Blutentnahme bis zu 1 Monat nach Dosis 2) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten (d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ nach Dosis 1 und 1 Monat nach Dosis 2, SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen zum Zeitpunkt von Dosis 1 und Dosis 2, und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach Dosis 2 Blutentnahme) und keine Anamnese von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse einbezogen.

Hinweis: Als serologische Reaktion wird ein ≥ 4 -facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (vor Dosis 1) definiert. Wenn die Basislinienmessung unter dem LLOQ liegt, wird ein Testergebnis nach der Impfung $\geq 4 \times$ LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

- N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen vor der Impfung und 1 Monat nach der 2. Dosis. Diese Werte sind auch die Nenner, die in den prozentualen Berechnungen der serologischen Reaktionsraten verwendet werden.
- Protokollspezifizierter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.
- GMT und zweiseitige 95 %-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf $0,5 \times$ LLOQ gesetzt.
- GMR und zweiseitige 95 % KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (5 bis 11 Jahre minus 16 bis 25 Jahre) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.
- Immunbridging basierend auf GMT wird deklariert, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für das GMR größer als 0,67 ist und der Punktschätzwert des GMR $\geq 0,8$ beträgt.

- f SARS-CoV-2 NT50 wurde mit dem SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Mikroneutralisationstest bestimmt. Der Test verwendet ein fluoreszierendes Reportervirus, das vom Stamm USA_WA1/2020 stammt und die Virusneutralisation wird auf Vero-Zellmonolayern abgelesen. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert wird.
- g n = Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion basierend auf NT50 einen Monat nach Dosis 2.
- h. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
- i Anteilsdifferenz, ausgedrückt in Prozent (5 bis 11 Jahre minus 16 bis 25 Jahre).
- j zweiseitiges KI, basierend auf der Mietinen- und Nurminen-Methode für die Differenz der Anteile, ausgedrückt in Prozent.
- k. Immunobridging basierend auf der serologischen Reaktionsrate wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für die serologische Reaktionsdifferenz größer als -10,0 % ist.

Immunogenität bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach Auffrischungsimpfung

Eine Auffrischungsimpfung von Comirnaty wurde 401 zufällig ausgewählten Teilnehmern in Studie 3 verabreicht. Die Wirksamkeit einer Auffrischungsimpfung im Alter von 5 bis 11 Jahren wird durch die Immunogenität abgeleitet. Die Immunogenität wurde durch den 50 % neutralisierenden Titer gegen den Referenzstamm von SARS CoV 2 (USA_WA1/2020) bewertet. Die Analysen der 50 % neutralisierenden Titer 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung im Vergleich zu vor der Auffrischungsimpfung zeigten einen erheblichen Anstieg der geometrischen Mittelwerte der Titer bei Personen zwischen 5 bis 11 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der Dosis 2 und der Auffrischungsimpfung keine serologischen oder virologischen Anzeichen einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten. Die Analyse ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte der Titer – NT50 – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion – Phase 2/3 – Immunogenitäts-Set – 5 bis 11 Jahre alt – auswertbare Immunogenitätspopulation

	Probennahmezeitpunkt		
	1 Month nach der Auffrischungsimpfung (n ^b = 67)	1 Monat nach Dosis 2 (n ^b = 96)	1 Monat nach der Auffrischungsimpfung/ 1 Monat nach Dosis 2
Assay	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2-Neutralisationstest - NT50 (Titer)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; GMR = geometrisches Mittelverhältnis; GMT = geometrischer Mittelwert der Titer; LLOQ = untere Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation); NT50 = 50 % neutralisierender Titer; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.

- a. Im Protokoll festgelegter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.
- b. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt.
- c. GMT und zweiseitige 95 %-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf $0,5 \times \text{LLOQ}$ gesetzt.
- d. GMR und zweiseitige 95 % KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (1 Monat nach Auffrischungsimpfung minus 1 Monat nach Dosis 2) und dem entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Comirnaty eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Vorbeugung 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

Nichtklinische Daten zeigten auf der Grundlage konventioneller Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besondere Gefahr für den Menschen.

Allgemeine Toxizität

Ratten, denen intramuskulär Comirnaty verabreicht wurde (Gabe von 3 vollen Humandosen einmal wöchentlich, die bei Ratten aufgrund von Körpergewichtsunterschieden relativ höhere Werte erzeugen), zeigten an der Injektionsstelle Ödeme und Erytheme und einen Anstieg der weißen Blutkörperchen (einschließlich basophile und eosinophile Leukozyten), die mit einer Entzündungsreaktion übereinstimmen, sowie eine Vakuolisierung der portalen Hepatozyten ohne Anzeichen einer Leberschädigung. Alle Effekte waren reversibel.

Genotoxizität/Karzinogenität

Es wurden weder Genotoxizitäts- noch Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Es wird nicht erwartet, dass die Bestandteile des Impfstoffs (Lipide und mRNA) ein genotoxisches Potential haben.

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde an Ratten in einer kombinierten Fertilitäts- und Entwicklungstoxizitätsstudie untersucht, bei der weiblichen Ratten Comirnaty vor der Paarung und während der Gravidität intramuskulär verabreicht wurde (Gabe von 4 vollen Humandosen, die bei Ratten aufgrund von Körpergewichtsunterschieden relativ höhere Dosen erzeugen, und sich zwischen dem Tag 21 vor der Paarung und dem Tag 20 der Gravidität erstreckten). SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörperreaktionen waren bei den mütterlichen Tieren von vor der Paarung bis zum Ende der Studie am postnatalen Tag 21 sowie bei den Föten und Nachkommen vorhanden. Es gab keine impfstoffbedingten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die Trächtigkeit oder die Entwicklung des Embryos und Fötus oder der Nachkommen. Es liegen keine Daten zu Comirnaty zum Plazentatransfer des Impfstoffs oder zur Ausscheidung in der Milch vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)

2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)

Colfoscerilstearat (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

18 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

Der Impfstoff wird bei -90 °C bis -60 °C gefroren geliefert. Gefrorener Impfstoff kann nach Erhalt entweder bei -90 °C bis -60 °C oder bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen des Impfstoffs 4 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C aufgetaut werden oder einzelne Durchstechflaschen können 30 Minuten lang bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufgetaut werden.

Aufgetaute Durchstechflasche

10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 18 Monaten.

- Nach Überführen des Impfstoffs in die 2 °C bis 8 °C Lagerung muss das aktualisierte Verfalldatum auf dem Umkarton notiert werden und der Impfstoff sollte bis zum aktualisierten Verfalldatum verwendet oder entsorgt werden. Das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen werden.
- Wird der Impfstoff bei 2 °C bis 8 °C erhalten, sollte er bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Das Verfalldatum auf dem Umkarton sollte aktualisiert worden sein, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen worden sein.

Vor der Verwendung können ungeöffneten Durchstechflaschen bis zu 12 Stunden bei Temperaturen zwischen 8 °C und 30 °C gelagert werden.

Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Handhabung von Temperaturabweichungen während der Aufbewahrung im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C und innerhalb der 10-wöchigen Aufbewahrungsdauer zwischen 2 °C und 8 °C haltbar ist.
- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Temperaturen von 8 °C bis 30 °C aufbewahrt werden kann; dies schließt die bis zu 12 Stunden nach dem ersten Anstechen ein.

Diese Angaben dienen nur als Orientierungshilfe für das medizinische Fachpersonal im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -90 °C bis -60 °C.

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

Minimieren Sie während der Lagerung die Exposition gegenüber Raumlicht und vermeiden Sie die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht und ultraviolettem Licht.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,3 ml Konzentrat als Dispersion in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer orangen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

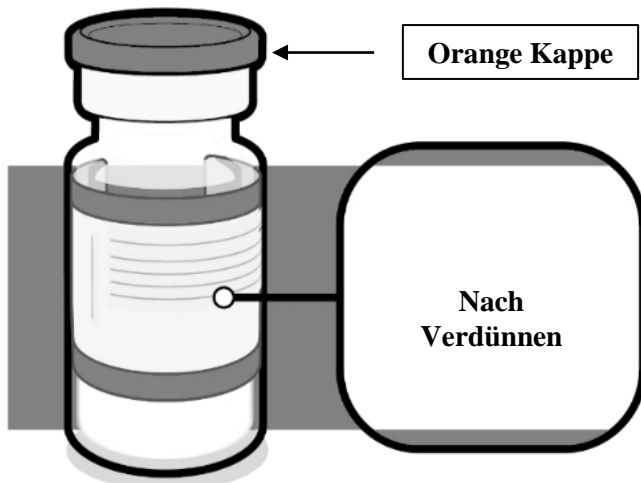
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

**ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY
10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER
INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)**



10 Mikrogramm

- Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe und einen orange-farbenen Rand um das Etikett hat und der Produktname Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist.
- Wenn die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe und einen orange-farbenen Rand um das Etikett hat und der Produktname **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 Mikrogramm)/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist**, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diesen Impfstoff.
- Wenn die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.
- Wenn die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion, **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion oder Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion**.
- Wenn die Durchstechflasche eine rotbraune Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 3 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

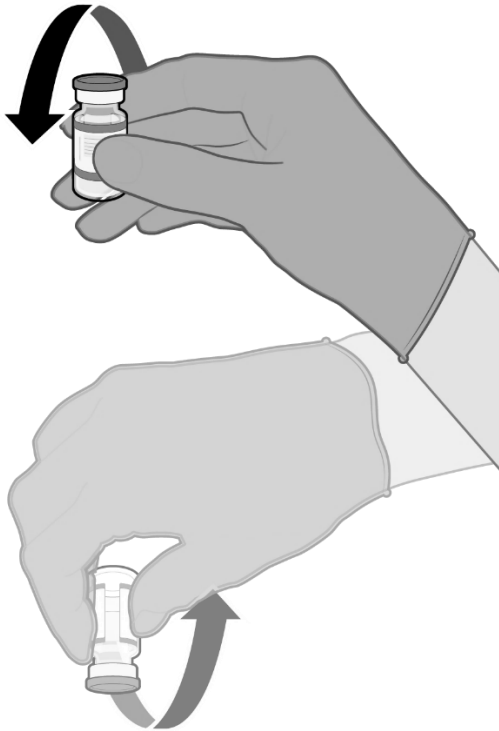
HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



**Aufbewahrung
bis zu 10 Wochen
bei 2 °C bis 8 °C**

- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 4 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, dass die Durchstechflaschen vor der Verwendung vollständig aufgetaut sind.
- Wenn Sie die Durchstechflaschen auf eine Lagerung bei 2 °C bis 8 °C umstellen, aktualisieren Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton.
- Ungeöffnete Durchstechflaschen können bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden; aber nicht länger als das aufgedruckte Verfalldatum (verwendbar bis/EXP).
- Alternativ können einzelne gefrorene Durchstechflaschen 30 Minuten lang bei Temperaturen bis zu 30 °C aufgetaut werden.
- Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 12 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

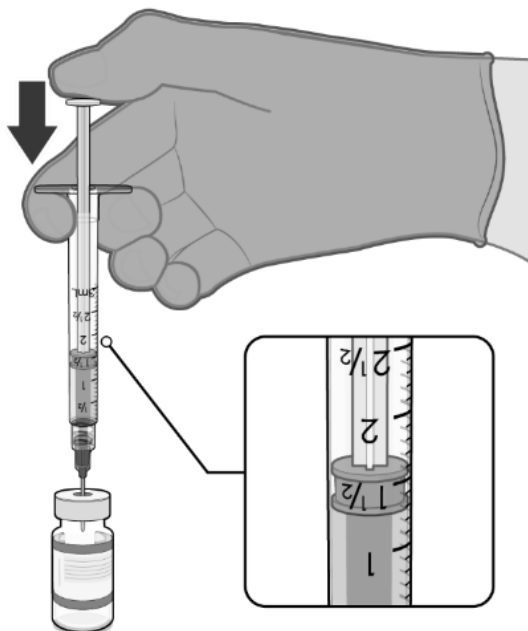
MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



Vorsichtig × 10

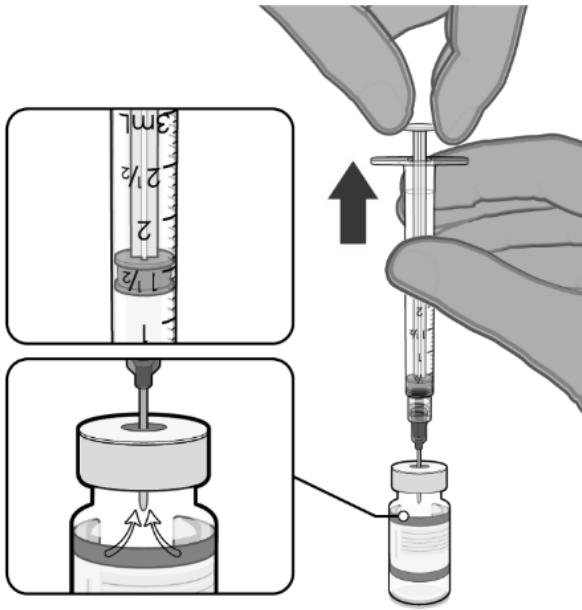
- Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen und drehen Sie sie vor dem Verdünnen 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.

VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



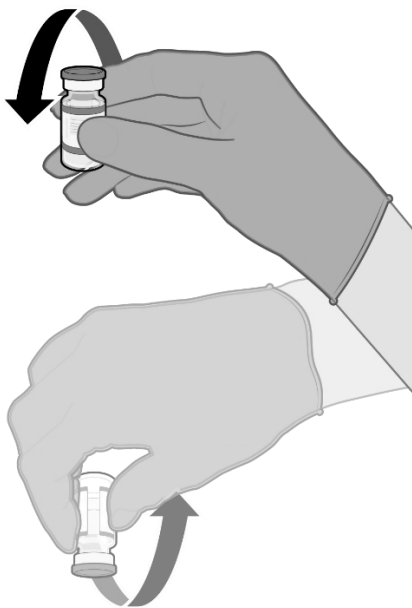
**1,3 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung
9 mg/ml (0,9 %)**

- Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,3 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.



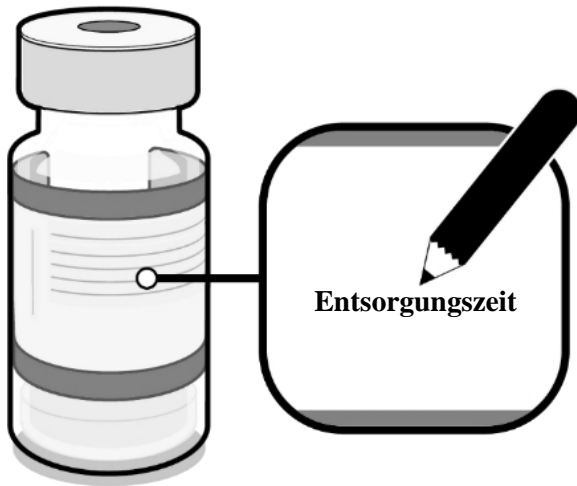
Ziehen Sie den Kolben bis 1,3 ml hoch, um Luft aus der Durchstechflasche zu entfernen.

- Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,3 ml Luft in die leere Spritze des Verdünnungsmittels ziehen.



Vorsichtig × 10

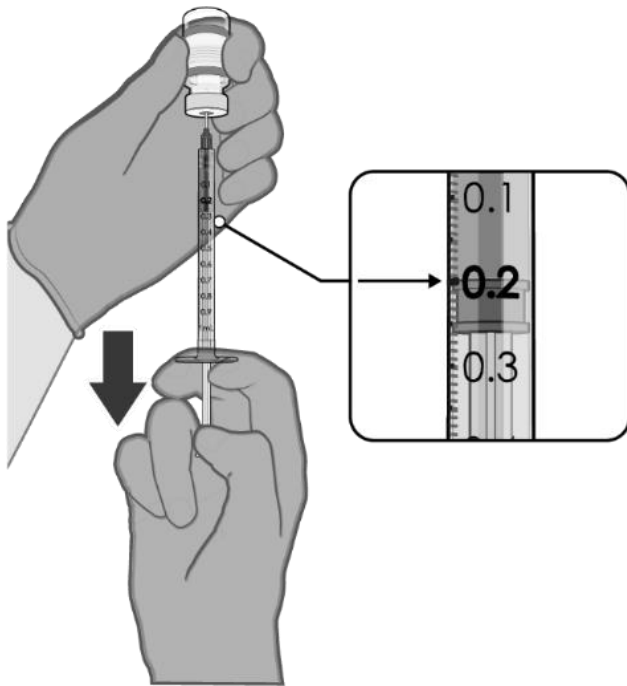
- Drehen Sie die verdünnte Dispersion 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Der verdünnte Impfstoff sollte als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.



**Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit der Entsorgung.
Innerhalb von 12 Stunden nach Verdünnung verwenden.**

- Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden.
- Nach Verdünnung bei 2 °C bis 30 °C lagern und innerhalb von 12 Stunden verwenden.
- Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

**ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,2 ml DOSEN VON COMIRNATY
10 MIKROGRAMM/DOSES KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER
INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)**



0,2 ml verdünnter Impfstoff

- Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,6 ml, aus der 10 Dosen zu 0,2 ml entnommen werden können.
- Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
- Entnehmen Sie 0,2 ml Comirnaty für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren.

Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 10 Dosen aus einer Durchstechflasche zu entnehmen. Die Kombination aus Spritze und Nadel mit geringem Totvolumen sollte ein Totvolumen von nicht mehr als 35 Mikrolitern haben.

Wenn Standardspritzen und -nadeln verwendet werden, reicht das Volumen möglicherweise nicht aus, um zehn Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

- Jede Dosis muss 0,2 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,2 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 12 Stunden nach der Verdünnung.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Deutschland
Telefon: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1528/004

EU/1/20/1528/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

09. März 2023

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