ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche (0,45 ml) enthält nach dem Verdünnen 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran ist eine einzelsträngige, 5'-gekappte Boten-RNA (mRNA), 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 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus angewendet.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab 12 Jahren
Comirnaty wird nach Verdünnung intramuskulär in einer primären Impfserie von 2 Dosen (je 0,3 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty kann mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren intramuskulär verabreicht werden. Die Entscheidung, wann und bei wem eine dritte Dosis Comirnaty verabreicht werden soll, sollte auf der Grundlage der verfügbaren

Daten zur Wirksamkeit des Impfstoffs unter Berücksichtigung der begrenzten Sicherheitsdaten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller zur Vervollständigung der primären Impfserie oder der Auffrischungsdosis (dritte Dosis) ist nicht erwiesen. Personen, die 1 Dosis Comirnaty erhalten haben, sollten Comirnaty für die zweite Dosis zum Abschluss der primären Impfserie erhalten sowie für alle weiteren Dosen. Die Dosen von Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion nach Verdünnung und Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion werden als austauschbar angesehen.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren
Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Für Kinder von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) steht eine pädiatrische Formulierung zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

Ältere Personen
Bei älteren Personen ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Immunogenität einer Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty bei Personen ab 65 Jahren basiert auf Daten zur Sicherheit und Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren.

Art der Anwendung

Comirnaty 30 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 6 Dosen von je 0,3 ml des Impfstoffs. Um 6 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 eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 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. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis
Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis beobachtet. Diese Fälle traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. 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.

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.

Das Risiko von Myokarditis nach der dritten Dosis von Comirnaty ist noch nicht bekannt.

Angstbedingte-Reaktionen
Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Herzklopfen, Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Kribbeln 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 iatrogener 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.

Sonstige Bestandteile

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

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

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Comirnaty bei Schwangeren vor. 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). Die Verabreichung von Comirnaty in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Comirnaty in die Muttermilch übergeht.

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

Die Sicherheit von Comirnaty wurde bei Teilnehmern ab 12 Jahren in 2 klinischen Studien untersucht, in denen 23.205 Teilnehmer (bestehend aus 22.074 Teilnehmern ab 16 Jahren und 1.131 Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren) mindestens eine Dosis von Comirnaty erhalten haben.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Comirnaty bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren.

Zusätzlich erhielten 306 Teilnehmer der Phase 3 im Alter von 18 bis 55 Jahren eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate nach der zweiten Dosis. Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsdosis (dritte Dosis) war ähnlich wie das nach 2 Dosen.

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen
In Studie 2 erhielten insgesamt 22.026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis Comirnaty 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 abklangen. Eine etwas geringere Häufigkeit von Reaktogenitätsereignissen 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer Analyse von Studie 2, basierend auf Daten bis zum Stichtag 13. März 2021, waren 2.260 Jugendliche (1.131 Comirnaty und 1.129 Placebo) 12 bis 15 Jahre alt. Davon wurden 1.308 Jugendliche (660 Comirnaty und 648 Placebo) nach der zweiten Comirnaty-Dosis mindestens 2 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis (dritte Dosis)
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 Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate (Bereich von 4,8 bis 8,0 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis.

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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden, sind unten entsprechend folgender Häufigkeitskategorien aufgeführt:

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

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

Systemorgan-klasse	**sehr häufig (≥ 1/10)**	**häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			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		Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]	
Herzerkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]

Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]			
Erkankungen 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]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Schmerzen an der Injektions-stelle; Ermüdung; Schüttel-frost; Fieber[f]; Schwellung an der Injektions-stelle	Rötung an der Injektions-stelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle		Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

a. Bei Teilnehmern, die eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie (5,2 % gegenüber 0,4 %) beobachtet als bei Teilnehmern, die 2 Dosen erhielten.
b. Die Häufigkeitskategorie für Urtikaria und Angioödem war „selten“.
c. 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.
d. Nach der Zulassung erfasste Nebenwirkung.
e. Bezieht sich auf den geimpften Arm.
f. Nach der zweiten Dosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Häufigkeit von Fieber beobachtet.
g. Bei Impflingen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen und 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 (Tozinameran) 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/m^2, 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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. 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 Wirksamkeitpopulation (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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 bis 74 Jahre	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. 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.
f. 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.

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 Analyse der Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren 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).

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 einen 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.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis (dritte Dosis)
Die Wirksamkeit einer Auffrischungsdosis von Comirnaty basierte auf einer Bewertung von 50 % neutralisierenden Antikörpertitern (NT50) gegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). In Studie 2 zeigten Analysen der NT50 einen Monat nach der Auffrischungsdosis im Vergleich zu einen Monat nach der Grundimmunisierung bei Personen im Alter von 18 bis 55 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der primären Impfserie keinen serologischen oder virologischen Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten, eine Nichtunterlegenheit sowohl hinsichtlich des geometrischen Mittelwerts (GMR) als auch des Unterschieds in den serologischen Reaktionsraten. Die serologische Reaktion eines Teilnehmers wurde als das Erreichen eines ≥ 4-fachen Anstiegs der NT50 gegenüber dem Ausgangswert (vor der primären Impfserie) definiert. Diese Analysen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- und serologische Reaktionsrate im Vergleich von 1 Monat nach Auffrischungsdosis zu 1 Monat nach der Primärserie – Teilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 1 Monat nach der Auffrischungsdosis* – Population mit auswertbarer Immunogenität nach Auffrischungsdosis[±]

	N	1 Monat nach der Auffrischungs-dosis (95% KI)	1 Monat nach der primären Impfserie (95% KI)	1 Monat nach der Auffrischungsdosis/-1 Monat nach der primären Impfserie (97.5% KI)	Ziel der Nichtunter-legenheit erreicht (J/N)
Geometrischer Mittelwert 50% neutralisierende Titer (GMT[b])	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77 3,90)	J[d]
Serologische Reaktionsrate (%) für 50% neutralisierende Titer[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %; 100.0 %)	196[f] 98,0 % (95,0 %; 99,5 %)	1,5 %[g] (-0,7 %; 3,7 %[h])	J[i]

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

† SARS-CoV-2 NT50 wurde mit dem SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Mikroneutralisationtest bestimmt. Der Test verwendet ein fluoreszierendes Reportervirus, das vom Stamm USA_WA1/2020 stammt, und die Virusneutralisation wird auf Vero-Zellmonoschichten abgelesen. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert sind.

* Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (bis zu 1 Monat nach Erhalt einer Auffrischungsdosis von Comirnaty) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten (d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ und SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen) und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach der Auffrischungsdosis hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

± Alle teilnahmeberechtigten Teilnehmer, die 2 Dosen Comirnaty gemäß der ursprünglichen Randomisierung erhalten hatten, wobei Dosis 2 innerhalb des vordefinierten Zeitfensters (innerhalb von 19 bis 42 Tagen nach Dosis 1) verabreicht wurde und eine Auffrischungsdosis von Comirnaty erhielten, hatten mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis nach der Auffrischungsdosis aus einer Blutentnahme innerhalb eines angemessenen Zeitfensters (innerhalb von 28 bis 42 Tagen nach der Auffrischungsdosis) und wiesen keine anderen wichtigen Protokollabweichungen auf, wie vom Kliniker festgestellt.

a. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen zu beiden Probenahmezeitpunkten innerhalb des angegebenen Fensters.
b. GMTs und zweiseitige 95 %-KIs wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KIs (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
c. GMRs und zweiseitige 97,5 % KIs wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen des Tests und den entsprechenden KIs (basierend auf der Student t-Verteilung) berechnet.
d. Die Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 97,5 %-KI für die GMR > 0,67 ist und die Punktschätzung der GMR ≥ 0,80 beträgt.
e. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zu Studienbeginn, 1 Monat nach Dosis 2 und 1 Monat nach der Auffrischungsdosis innerhalb des angegebenen Zeitfensters. Diese Werte sind die Nenner für die Prozentberechnungen.
f. Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion für den angegebenen Test zum angegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
g. Differenz der Anteile, ausgedrückt als Prozentsatz (1 Monat nach Auffrischungsdosis - 1 Monat nach Dosis 2).
h. Adjustiertes zweiseitiges Wald-KI für die Differenz der Anteile, ausgedrückt als Prozentsatz.
i. Die Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 97,5 %-KI für den prozentualen Unterschied > 10% ist.

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).

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

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
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

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

Innerhalb der 9 Monate Haltbarkeitsdauer können ungeöffnete Durchstechflaschen bei -25 °C bis -15 °C für insgesamt 2 Wochen gelagert und transportiert werden und sie können danach wieder bei -90 ºC bis -60 ºC aufbewahrt werden.

Bei gefrorener Lagerung bei -90 °C bis -60 °C können Packungen mit 195 Durchstechflaschen des Impfstoffs 3 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
1 Monat bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 9 Monaten.
Innerhalb der 1-monatigen Haltbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C können bis zu 12 Stunden für den Transport genutzt werden. Vor der Verwendung kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 2 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden.
Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Handhabung von Temperaturabweichungen nach Entnahme aus dem Gefrierschrank
Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche haltbar ist bis zu:
- 24 Stunden bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -3 °C bis 2 °C
- insgesamt 4 Stunden bei Aufbewahrung bei Temperaturen von 8 °C bis 30 °C; dies schließt die oben beschriebenen 2 Stunden bei bis zu 30 °C ein

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

Transfers von gefrorenen Durchstechflaschen, die bei Ultratiefkühlung (< -60 °C) gelagert wurden
- Durchstechflaschen-Trays mit geschlossenem Deckel und 195 Durchstechflaschen, die gefroren aus der Ultratiefkühlung (< -60 °C) entnommen wurden, können bis zu 5 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Durchstechflaschen-Trays mit geöffnetem Deckel, oder Durchstechflaschen-Trays mit weniger als 195 Durchstechflaschen, die gefroren aus der Tiefkühllagerung (< -60 °C) entnommen wurden, können bis zu 3 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Nachdem die Durchstechflaschen-Trays nach der Exposition bei Temperaturen von bis zu 25 °C wieder in die Tiefkühllagerung gebracht wurden, müssen sie mindestens 2 Stunden in der Tiefkühllagerung verbleiben, bevor sie wieder entnommen werden können.

Transfers von gefrorenen Durchstechflaschen, die bei -25 °C bis -15 °C gelagert wurden
- Durchstechflaschen-Trays mit geschlossenem Deckel und 195 Durchstechflaschen, die aus gefrorener Lagerung (-25 °C bis -15 °C) entnommen wurden, können bis zu 3 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Durchstechflaschen-Trays mit geöffnetem Deckel, oder Durchstechflaschen-Trays mit weniger als 195 Durchstechflaschen, die aus gefrorener Lagerung (-25 °C bis -15 °C) entnommen wurden, können bis zu 1 Minute bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.

Sobald eine Durchstechflasche aus dem Durchstechflaschen-Trays entnommen wurde, sollte sie zur Verwendung aufgetaut werden.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs, einschließlich des Transports, wurde 6 Stunden lang bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen. 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

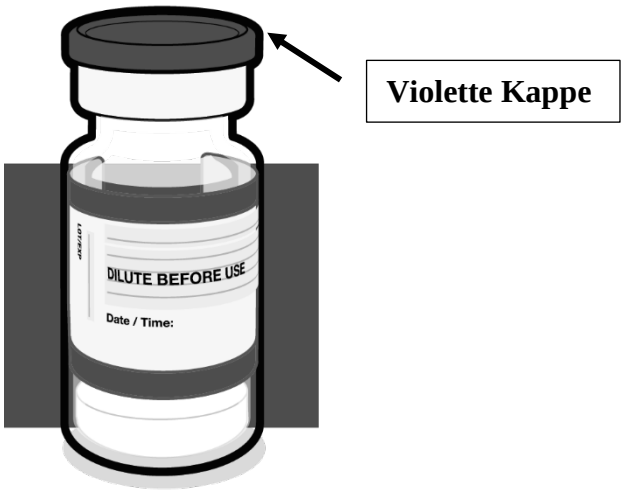
0,45 ml Konzentrat in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer violetten Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 6 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

Packungsgröße: 195 Durchstechflaschen

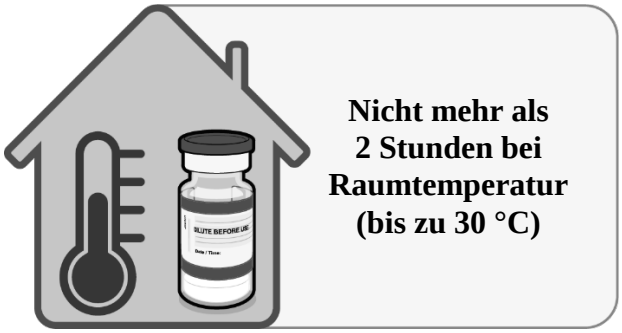
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

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

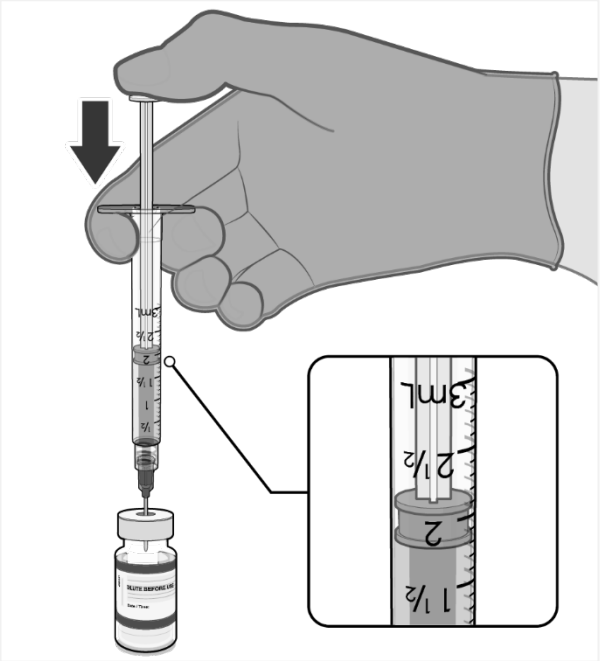
ÜBERPRÜFUNG DER DOSIS VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
	• Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat. • Wenn die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion. • Wenn die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

AUFTAUEN VOR DEM VERDÜNNEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



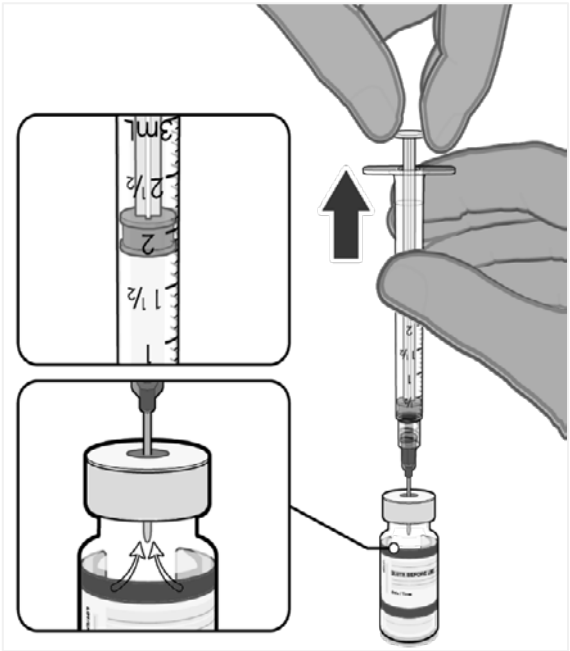
- Die Mehrdosendurchstechflasche wird gefroren gelagert und muss vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 195-Durchstechflaschen-Packung kann 3 Stunden dauern. Alternativ können gefrorene Durchstechflaschen zur sofortigen Verwendung auch 30 Minuten lang bei Temperaturen bis zu 30 °C aufgetaut werden.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 1 Monat bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der 9-monatigen Haltbarkeitsdauer gelagert werden. Innerhalb der 1-monatigen Haltbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C können bis zu 12 Stunden für den Transport genutzt werden.
- Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen. Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 2 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.
- Drehen Sie die Durchstechflasche vor der Verdünnung 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.

VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



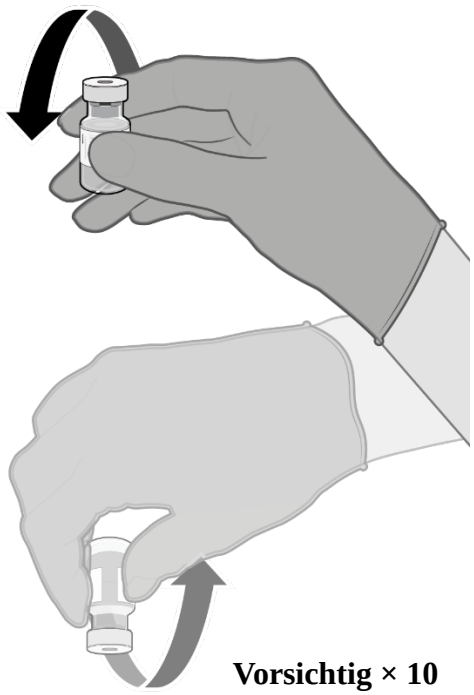
1,8 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)

- Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,8 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) unter Verwendung einer 21-Gauge- oder schmaleren Nadel unter aseptischen Techniken verdünnt werden.

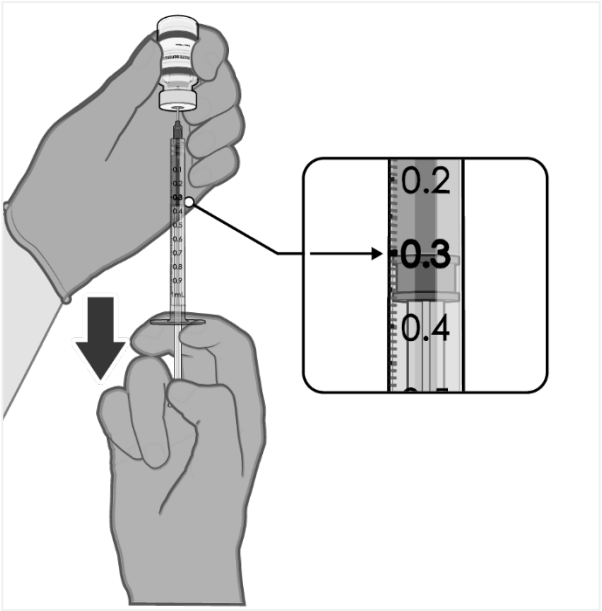


Ziehen Sie den Kolben bis 1,8 ml hoch, um Luft von der Durchstechflasche zu entfernen.

- Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,8 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 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 6 Stunden nach Verdünnung verwenden.	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 6 Stunden, einschließlich jeglicher Transportzeit, verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



0,3 ml verdünnter Impfstoff

- Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,25 ml, aus der 6 Dosen zu 0,3 ml entnommen werden können.
- Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
- Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty.

  Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 6 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 eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 6 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/1/20/1528/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche. Vor Verwendung nicht verdünnen.

Eine Durchstechflasche (2,25 ml) enthält 6 Dosen von je 0,3 ml, siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm Tozinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran ist eine einzelsträngige, 5'-gekappte Boten-RNA (mRNA), 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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus angewendet.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Personen ab 12 Jahren
Comirnaty wird intramuskulär in einer primären Impfserie von 2 Dosen (je 0,3 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty kann mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren intramuskulär verabreicht werden. Die Entscheidung, wann und bei wem eine dritte Dosis Comirnaty verabreicht werden soll, sollte auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit des Impfstoffs unter Berücksichtigung der begrenzten Sicherheitsdaten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller zur Vervollständigung der primären Impfserie oder der Auffrischungsdosis (dritte Dosis) ist nicht erwiesen. Personen, die 1 Dosis Comirnaty erhalten haben, sollten Comirnaty für die zweite Dosis zum Abschluss der primären Impfserie erhalten sowie für alle weiteren Dosen. Die Dosen von Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion nach Verdünnung und Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion werden als austauschbar angesehen.

Stark immungeschwächte Personen ab 12 Jahren
Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Für Kinder von 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) steht eine pädiatrische Formulierung zur Verfügung. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

Ältere Personen
Bei älteren Personen ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Immunogenität einer Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty bei Personen ab 65 Jahren basiert auf Daten zur Sicherheit und Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren.

Art der Anwendung

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion sollte intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Vor Gebrauch nicht verdünnen.

Die Durchstechflaschen von Comirnaty enthalten 6 Dosen von je 0,3 ml des Impfstoffs. Um 6 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 eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.

Unabhängig vom Typ der Spritze und Nadel:
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 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. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis
Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis beobachtet. Diese Fälle traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. 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.

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.

Das Risiko von Myokarditis nach der dritten Dosis von Comirnaty ist noch nicht bekannt.

Angstbedingte-Reaktionen
Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Herzklopfen, Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Kribbeln 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 iatrogener 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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Comirnaty bei Schwangeren vor. 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). Die Verabreichung von Comirnaty in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Comirnaty in die Muttermilch übergeht.

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

Die Sicherheit von Comirnaty wurde bei Teilnehmern ab 12 Jahren in 2 klinischen Studien untersucht, in denen 23.205 Teilnehmer (bestehend aus 22.074 Teilnehmern ab 16 Jahren und 1.131 Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren) mindestens eine Dosis von Comirnaty erhalten haben.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Comirnaty bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren.

Zusätzlich erhielten 306 Teilnehmer der Phase 3 im Alter von 18 bis 55 Jahren eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate nach der zweiten Dosis. Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsdosis (dritte Dosis) war ähnlich wie das nach 2 Dosen.

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach 2 Dosen
In Studie 2 erhielten insgesamt 22.026 Teilnehmer ab 16 Jahren mindestens 1 Dosis Comirnaty 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 abklangen. Eine etwas geringere Häufigkeit von Reaktogenitätsereignissen 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer Analyse von Studie 2, basierend auf Daten bis zum Stichtag 13. März 2021, waren 2.260 Jugendliche (1.131 Comirnaty und 1.129 Placebo) 12 bis 15 Jahre alt. Davon wurden 1.308 Jugendliche (660 Comirnaty und 648 Placebo) nach der zweiten Comirnaty-Dosis mindestens 2 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis (dritte Dosis)
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 Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate (Bereich von 4,8 bis 8,0 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis.

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 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden, sind unten entsprechend folgender Häufigkeitskategorien aufgeführt:

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

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

Systemorgan-klasse	**sehr häufig (≥ 1/10)**	**häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			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		Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]	
Herzerkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]			
Erkankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche		Erythema multiforme[d]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber[f]; Schwellung an der Injektionsstelle	Rötung an der Injektionsstelle	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle		Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

a. Bei Teilnehmern, die eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie (5,2 % gegenüber 0,4 %) beobachtet als bei Teilnehmern, die 2 Dosen erhielten.
b. Die Häufigkeitskategorie für Urtikaria und Angioödem war „selten“.
c. 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.
d. Nach der Zulassung erfasste Nebenwirkung.
e. Bezieht sich auf den geimpften Arm.
f. Nach der zweiten Dosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Häufigkeit von Fieber beobachtet.
g. Bei Impflingen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen und 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 (Tozinameran) 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/m^2, 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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. 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 Wirksamkeitpopulation (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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 bis 74 Jahre	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. 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.
f. 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.

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 Analyse der Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren 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).

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 einen 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.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis (dritte Dosis)
Die Wirksamkeit einer Auffrischungsdosis von Comirnaty basierte auf einer Bewertung von 50 % neutralisierenden Antikörpertitern (NT50) gegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). In Studie 2 zeigten Analysen der NT50 einen Monat nach der Auffrischungsdosis im Vergleich zu einen Monat nach der Grundimmunisierung bei Personen im Alter von 18 bis 55 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der primären Impfserie keinen serologischen oder virologischen Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten, eine Nichtunterlegenheit sowohl hinsichtlich des geometrischen Mittelwerts (GMR) als auch des Unterschieds in den serologischen Reaktionsraten. Die serologische Reaktion eines Teilnehmers wurde als das Erreichen eines ≥ 4-fachen Anstiegs der NT50 gegenüber dem Ausgangswert (vor der primären Impfserie) definiert. Diese Analysen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: SARS-CoV-2-Neutralisationstest – NT50 (Titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- und serologische Reaktionsrate im Vergleich von 1 Monat nach Auffrischungsdosis zu 1 Monat nach der Primärserie – Teilnehmer im Alter von 18 bis 55 Jahren ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 1 Monat nach der Auffrischungsdosis* – Population mit auswertbarer Immunogenität nach Auffrischungsdosis[±]

	n	1 Monat nach der Auffrischungs-dosis (95% KI)	1 Monat nach der primären Impfserie (95% KI)	1 Monat nach der Auffrischungsdosis/-1 Monat nach der primären Impfserie (97.5% KI)	Ziel der Nichtunter-legenheit erreicht (J/N)
Geometrischer Mittelwert 50% neutralisierende Titer (GMT[b])	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77 3,90)	J[d]
Serologische Reaktionsrate (%) für 50% neutralisierende Titer[†]	200[e]	199[f] 99,5 % (97,2 %; 100.0 %)	196[f] 98,0 % (95,0 %; 99,5 %)	1,5 %[g] (-0,7 %; 3,7 %[h])	J[i]

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

† SARS-CoV-2 NT50 wurde mit dem SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Mikroneutralisationtest bestimmt. Der Test verwendet ein fluoreszierendes Reportervirus, das vom Stamm USA_WA1/2020 stammt, und die Virusneutralisation wird auf Vero-Zellmonoschichten abgelesen. Die Probe NT50 ist definiert als die reziproke Serumverdünnung, bei der 50 % des Virus neutralisiert sind.

* Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (bis zu 1 Monat nach Erhalt einer Auffrischungsdosis von Comirnaty) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion hatten (d.h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ und SARS-CoV 2 nicht von NAAT [Nasenabstrich] nachgewiesen) und einen negativen NAAT (Nasenabstrich) bei jedem außerplanmäßigen Besuch bis zu 1 Monat nach der Auffrischungsdosis hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

± Alle teilnahmeberechtigten Teilnehmer, die 2 Dosen Comirnaty gemäß der ursprünglichen Randomisierung erhalten hatten, wobei Dosis 2 innerhalb des vordefinierten Zeitfensters (innerhalb von 19 bis 42 Tagen nach Dosis 1) verabreicht wurde und eine Auffrischungsdosis von Comirnaty erhielten, hatten mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis nach der Auffrischungsdosis aus einer Blutentnahme innerhalb eines angemessenen Zeitfensters (innerhalb von 28 bis 42 Tagen nach der Auffrischungsdosis) und wiesen keine anderen wichtigen Protokollabweichungen auf, wie vom Kliniker festgestellt.

a. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen zu beiden Probenahmezeitpunkten innerhalb des angegebenen Fensters.
b. GMTs und zweiseitige 95 %-KIs wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KIs (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
c. GMRs und zweiseitige 97,5 % KIs wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen des Tests und den entsprechenden KIs (basierend auf der Student t-Verteilung) berechnet.
d. Die Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 97,5 %-KI für die GMR > 0,67 ist und die Punktschätzung der GMR ≥ 0,80 beträgt.
e. n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Test zu Studienbeginn, 1 Monat nach Dosis 2 und 1 Monat nach der Auffrischungsdosis innerhalb des angegebenen Zeitfensters. Diese Werte sind die Nenner für die Prozentberechnungen.
f. Anzahl der Teilnehmer mit serologischer Reaktion für den angegebenen Test zum angegebenen Dosis-/Probenahmezeitpunkt. Exaktes zweiseitiges KI basierend auf der Methode von Clopper und Pearson.
g. Differenz der Anteile, ausgedrückt als Prozentsatz (1 Monat nach Auffrischungsdosis - 1 Monat nach Dosis 2).
h. Adjustiertes zweiseitiges Wald-KI für die Differenz der Anteile, ausgedrückt als Prozentsatz.
i. Die Nichtunterlegenheit wird erklärt, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 97,5 %-KI für den prozentualen Unterschied > 10% ist.

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).

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

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
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche
6 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

Der Impfstoff kann bei -90 °C bis -60 °C oder bei -25 °C bis -15 °C gefroren erhalten werden. 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 6 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C oder 30 Minuten lang bei Raumtemperatur (bis 30 °C) aufgetaut werden.

Aufgetaute Durchstechflasche
10 Wochen Aufbewahrung und Transport bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der Haltbarkeitsdauer von 6 Monaten.

- Nach Überführen des Produkts in 2 °C bis 8 °C Lagerung muss das aktualisierte Verfalldatum auf den Umkarton geschrieben 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. Prüfen Sie, dass das Verfalldatum auf dem Umkarton aktualisiert wurde, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und dass das ursprüngliche Verfalldatum durchgestrichen wurde.

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 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.

Geöffnete Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde 12 Stunden lang bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt die Risiken 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 erstem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,25 ml Lösung in einer 2 ml klaren Mehrdosendurchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (synthetischer Brombutylkautschuk) und einer grauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 6 Dosen, siehe Abschnitt 6.6.

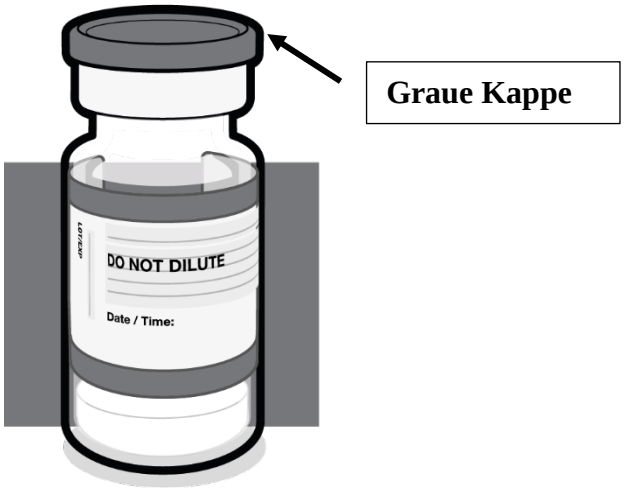
Packungsgrößen: 195 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

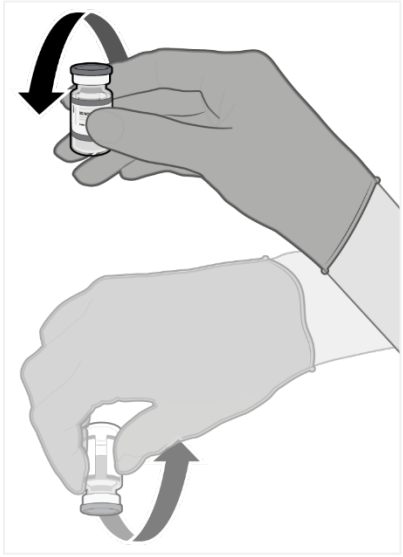
Comirnaty sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

ÜBERPRÜFUNG DER DOSIS VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
	• Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat. • Wenn die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat, bachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion. • Wenn die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)

Aufbewahrung bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C, Verfalldatum auf Umkarton aktualisieren.

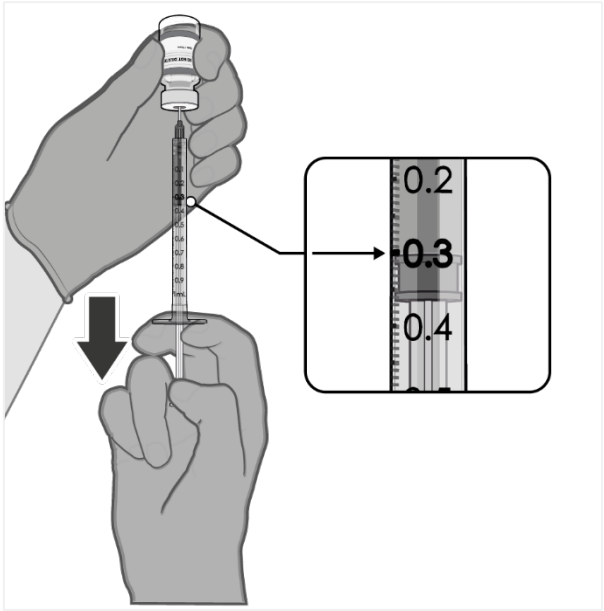
- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor Gebrauch aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden; eine Packung mit 10 Durchstechflaschen kann 6 Stunden zum Auftauen benötigen. Stellen Sie sicher, 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 innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.
- Alternativ können einzeln 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 zu 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.



Vorsichtig × 10

- Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln.
- Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten.
- Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



0,3 ml Impfstoff

- Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
- Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty.

  Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 6 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 eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen. Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit auf der Durchstechflasche.

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/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche, 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, 5'-gekappte Boten-RNA (mRNA), 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 das SARS-CoV-2-Virus angewendet.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren)
Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis wird nach Verdünnung intramuskulär in einer Impfserie 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).

Die Austauschbarkeit von Comirnaty mit COVID-19-Impfstoffen anderer Hersteller zur Vervollständigung der Impfserie ist nicht erwiesen. Personen, die 1 Dosis Comirnaty erhalten haben, sollten Comirnaty für die zweite Dosis zum Abschluss der Impfserie erhalten.

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis sollte nur bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren angewendet werden.

Stark immungeschwächte Personen ab 5 Jahren
Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Comirnaty bei Kindern unter 5 Jahren 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. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach der ersten Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis
Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis und Perikarditis beobachtet. Diese Fälle traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. 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.

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.

Das Risiko von Myokarditis nach der dritten Dosis von Comirnaty ist noch nicht bekannt.

Angstbedingte-Reaktionen
Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Herzklopfen, Anstieg der Herzfrequenz, Blutdruckveränderungen, Kribbeln 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 iatrogener 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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Comirnaty bei Schwangeren vor. 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). Die Verabreichung von Comirnaty in der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Comirnaty in die Muttermilch übergeht.

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

Die Sicherheit von Comirnaty wurde bei Teilnehmern ab 5 Jahren in 3 klinischen Studien untersucht, in denen 24.675 Teilnehmer (bestehend aus 22.026 Teilnehmern ab 16 Jahren, 1.131 Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren und 3.109 Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren) mindestens 1 Dosis von Comirnaty erhalten haben.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Comirnaty bei Teilnehmern im Alter von 5 bis 15 Jahren war ähnlich wie bei Teilnehmern ab 16 Jahren.

Zusätzlich erhielten 306 Teilnehmer der Phase 3 im Alter von 18 bis 55 Jahren eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate nach der zweiten Dosis. Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsdosis (dritte Dosis) war ähnlich wie das nach 2 Dosen.

Kinder 5 bis 11 Jahren (d. h. 5 bis unter 12 Jahren) – nach 2 Dosen
In Studie 3 erhielten insgesamt 1.518 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren mindestens 1 Dosis Comirnaty 10 Mikrogramm und insgesamt 750 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 6. September 2021 wurden 2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty 10 Mikrogramm und 714 Placebo) Kinder für mindestens 2 Monate nachbeobachtet nach der zweiten Dosis von Comirnaty 10 Mikrogramm. Eine Analyse der Daten zu unerwünschten Ereignissen der Phase 2/3 aus Studie 3 umfasste auch weitere 2.379 Teilnehmer [1.591 Comirnaty 10 Mikrogramm und 788 Placebo], von denen 71,2 % eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Wochen nach Dosis 2 bis zum Datenstichtag 8. Oktober 2021 hatten. Die Sicherheitsbewertung in Studie 3 ist im Gange.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80 %), Ermüdung (> 50 %), Kopfschmerzen (> 30 %), Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle (> 20 %), Myalgie und Schüttelfrost (> 10 %).

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 abklangen. Eine etwas geringere Häufigkeit von Reaktogenitätsereignissen 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.

Jugendliche zwischen 12 und 15 Jahren – nach 2 Dosen
In einer Analyse von Studie 2, basierend auf Daten bis zum Stichtag 13. März 2021, waren 2.260 Jugendliche (1.131 Comirnaty 30 Mikrogramm und 1.129 Placebo) 12 bis 15 Jahre alt. Davon wurden 1.308 Jugendliche (660 Comirnaty und 648 Placebo) nach der zweiten Comirnaty-Dosis mindestens 2 Monate lang beobachtet. Die Sicherheitsbewertung in Studie 2 wird fortgeführt.

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 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis (dritte Dosis)
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 Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty etwa 6 Monate (Bereich von 4,8 bis 8,0 Monaten) nach Erhalt der zweiten Dosis.

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 %).

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 (≥ 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).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Comirnaty aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Zulassung bei Personen ab 5 Jahren

Systemorgan-klasse	**sehr häufig (≥ 1/10)**	**häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			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		Lethargie	akute periphere Fazialis-parese[c]	
Herzerkrankungen					Myokarditis[d]; Perikarditis[d]
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Diarrhö[d]	Übelkeit; Erbrechen[d]			
Erkankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche		Erythema multiforme[d]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie; Myalgie		Schmerzen in den Extremitäten[e]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle; Ermüdung; Schüttelfrost; Fieber[f]; Schwellung an der Injektionsstelle	Rötung an der Injektionsstelle[h]	Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle		Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße[d]; Anschwellen des Gesichts[g]

a. Bei Teilnehmern, die eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) erhielten, wurde eine höhere Häufigkeit von Lymphadenopathie (5,2 % gegenüber 0,4 %) beobachtet als bei Teilnehmern, die 2 Dosen erhielten.
b. Die Häufigkeitskategorie für Urtikaria und Angioödem war „selten“.
c. 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.
d. Nach der Zulassung erfasste Nebenwirkung.
e. Bezieht sich auf den geimpften Arm.
f. Nach der zweiten Dosis wurde im Vergleich zur ersten Dosis eine höhere Häufigkeit von Fieber beobachtet.
g. Bei Impflingen mit Injektionen dermatologischer Filler in der Anamnese wurde in der Phase nach der Markteinführung eine Schwellung des Gesichts beobachtet.
h Rötung an der Injektionsstelle traten häufiger (sehr häufig) bei Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen und 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/m^2, 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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. 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 Wirksamkeitpopulation (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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 bis 74 Jahre	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
b. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
e. 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.
f. 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.

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 Analyse der Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren 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).

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 einen 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.

Die deskriptiven 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 µg/Dosis Na = 1.305 Fälle n1b Beobachtungszeitc (n2d)	**Placebo Na = 663 Fälle n1b Beobachtungszeitc (n2d)**	**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.

a. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.

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

c. 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.
d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.

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 Immunüberbrückungskriterien 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 Immunobridging - Phase 2/3 – Population mit auswertbarer Immunogenität

		COVID-19 mRNA Impfstoffe			
		10 Mikrogramm/ Dosis 5 bis 11 Jahre N[a]=264	**30 Miktrogramm/ Dosis 16 bis 25 Jahre N[a]=253**	**5 bis 11 Jahre/ 16 bis 25 Jahre**	
	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[j])**	**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 ≥ 4 × LLOQ als serologische Reaktion betrachtet.

a. 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.
b Protokollspezifizierter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.
c. GMTs und zweiseitige 95 %-KIs wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KIs (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf 0,5 × LLOQ gesetzt.
d. GMRs und zweiseitige 95 % KIs 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.
e Immunobridging 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 ≥ 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 Miettinen- 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.

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).

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

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
Sucrose
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
6 Monate wenn bei -90 °C bis -60 °C gelagert.

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

Bei gefrorener Lagerung bei -90 °C bis -60 °C 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 6 Monaten.

- Nach Überführen des Impfstoffs in 2 °C bis 8 °C Lagerung muss das aktualisierte Verfalldatum auf den Umkarton geschrieben 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 wurden sein, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen wurden 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 12 Stunden lang bei 2 °C bis 30 °C nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) nachgewiesen. 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.

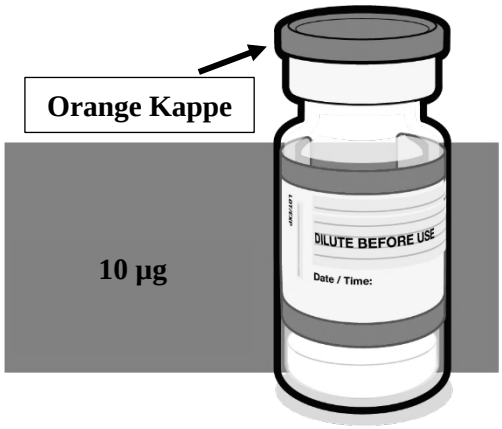
Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

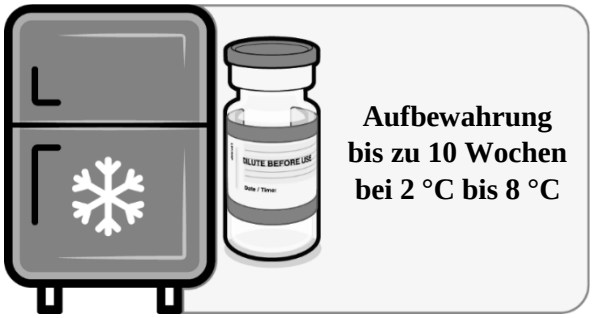
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

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

ÜBERPRÜFUNG DER DOSIS VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
	• Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat. • 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.

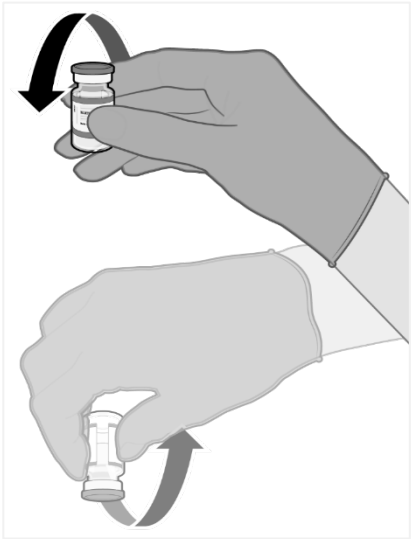
HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



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

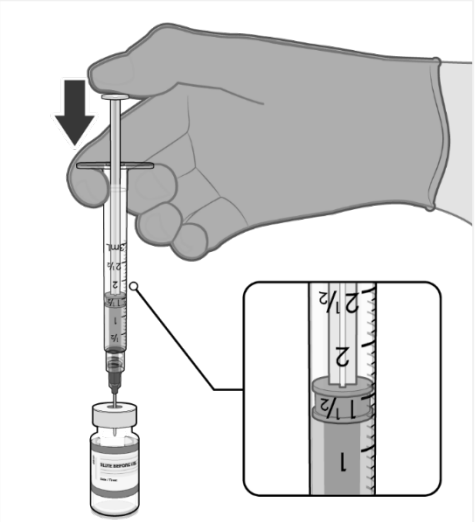
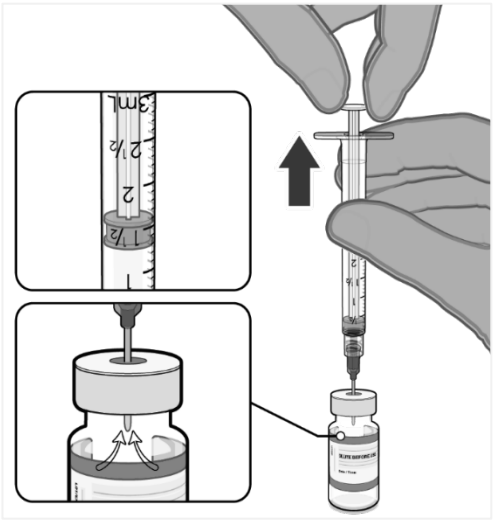
- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 4 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, 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 innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.
- 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.

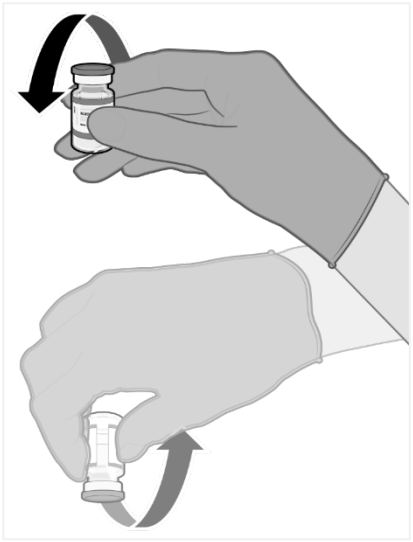
MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



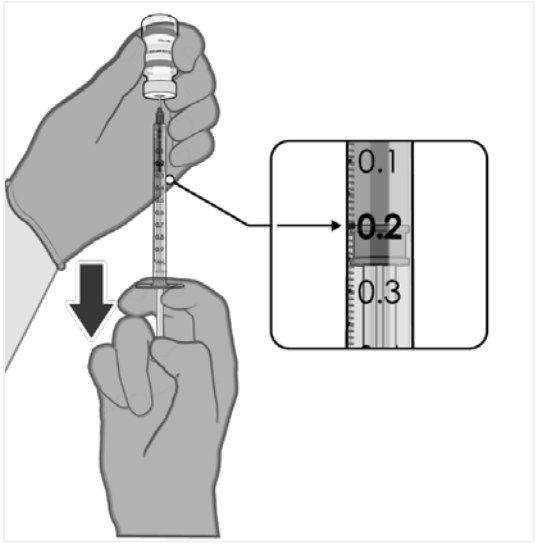
Vorsichtig × 10

- 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 von 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 ºC bis 30 ºC 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/DOSIS 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: 03. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Deutschland

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Deutschland

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Deutschland

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
USA

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Deutschland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

In Anbetracht der erklärten internationalen gesundheitlichen Notlage und um eine frühzeitige Versorgung zu gewährleisten, gilt für dieses Arzneimittel eine zeitlich begrenzte Ausnahme, die es erlaubt, sich auf Chargenkontrolltests zu verlassen, die in dem(den) registrierten Standort(en) durchgeführt werden, die sich in einem Drittland befinden. Diese Ausnahme ist bis zum 31. August 2021 gültig. Die Umsetzung der EU-basierten Chargenkontrollvereinbarungen, einschließlich der erforderlichen Änderungen der Zulassungsbedingungen, muss bis spätestens 31. August 2021 abgeschlossen sein, in Übereinstimmung mit dem vereinbarten Plan für diese Übertragung der Tests. Fortschrittsberichte müssen bis zum 31. März 2021 eingereicht und in den jährlichen Verlängerungsantrag aufgenommen werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

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

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	**Fällig am**
Um die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts zu vervollständigen, sollte der Zulassungsinhaber zusätzliche Daten bereitstellen.	Juli 2021. Zwischenberichte: 31. März 2021
Um eine gleichbleibende Produktqualität zu gewährleisten, sollte der Zulassungsinhaber zusätzliche Informationen zur Verbesserung der Kontrollstrategie bereitstellen, einschließlich der Spezifikationen des Wirkstoffs und des Endprodukts.	Juli 2021. Zwischenberichte; März 2021
Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle sowie eine Konsistenz von Charge zu Charge während des gesamten Lebenszyklus des Endprodukts zu gewährleisten, sollte der	Juli 2021.

Beschreibung	Fällig am
Zulassungsinhaber zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0315 bereitstellen.	Zwischenberichte; Januar 2021, April 2021
Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle sowie eine Konsistenz von Charge zu Charge während des gesamten Lebenszyklus des Fertigprodukts zu gewährleisten, sollte der Zulassungsinhaber zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0159 bereitstellen.	Juli 2021. Zwischenberichte; Januar 2021, April 2021
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Comirnaty zu bestätigen, sollte der Zulassungsinhaber den endgültigen klinischen Studienbericht für die randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Studie C4591001 vorlegen.	Dezember 2023
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Comirnaty zu bestätigen, sollte der Zulassungsinhaber den endgültigen klinischen Studienbericht für die randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Studie C4591007 vorlegen.	Juli 2024

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)
Tozinameran

2. WIRKSTOFF(E)

Nach der Verdünnung enthält jede Durchstechflasche 6 Dosen von je 0,3 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, Cholesterol, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
195 Mehrdosendurchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

Scannen Sie den QR-Code, um weitere Informationen zu erhalten.

Vor Gebrauch verdünnen: Jede Durchstechflasche mit 1,8 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis (bei -90 °C bis -60 °C)
Verfalldatum bei 2 °C bis 8 °C: ……..
(Maximum 1 Monat. Ursprüngliches Verfalldatum streichen.)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Aufbewahrung:
Vor der Verdünnung bei -90 °C bis -60 °C in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach der Verdünnung ist der Impfstoff bei 2 °C bis 30 °C aufzubewahren und innerhalb von 6 Stunden zu verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1528/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT

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

Comirnaty 30 µg steriles Konzentrat
COVID-19-mRNA-Impfstoff
Tozinameran
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6 Dosen von 30 µg nach Verdünnung

6. WEITERE ANGABEN

Entsorgungszeit:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)
Tozinameran

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 6 Dosen von je 0,3 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, Cholesterol, Trometamol, Trometamolhydrochlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionsdispersion
195 Mehrdosendurchstechflaschen
10 Mehrdosendurchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung.
Vor Gebrauch nicht verdünnen.

Scannen Sie den QR-Code, um weitere Informationen zu erhalten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis (bei -90 °C bis -60 °C)
Verfalldatum bei 2 °C bis 8 °C: ……..
(Maximum 10 Wochen. Ursprüngliches Verfalldatum streichen.)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Aufbewahrung:
Bei 2 °C bis 8 °C lagern nach Erhalt. Nicht erneut einfrieren nach dem Auftauen.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Packungsbeilage beachten und für zusätzliche Aufbewahrungsinformationen.
Nach dem ersten Anstechen bei 2 °C bis 30 °C aufbewahren und innerhalb von 12 Stunden verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1528/003 195 Mehrdosendurchstechflaschen
EU/1/20/1528/002 10 Mehrdosendurchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT

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

Comirnaty 30 µg Injektion
COVID-19-mRNA-Impfstoff
Tozinameran
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht verdünnen

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6 Dosen von 30 µg

6. WEITERE ANGABEN

Entsorgungszeit:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Kinder 5 bis 11 Jahren
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)
Tozinameran

2. WIRKSTOFF(E)

Nach der Verdünnung enthält jede Durchstechflasche 10 Dosen von je 0,2 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, Cholesterol, Trometamol, Trometamolhydrochlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
10 Mehrdosendurchstechflaschen
195 Mehrdosendurchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten und für zusätzliche Aufbewahrungsinformationen.

Scannen Sie den QR-Code, um weitere Informationen zu erhalten.

Vor Gebrauch verdünnen: Jede Durchstechflasche mit 1,3 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis (bei -90 °C bis -60 °C)
Verfalldatum bei 2 °C bis 8 °C: ……..
(Maximum 10 Wochen. Ursprüngliches Verfalldatum streichen.)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Aufbewahrung:
Bei 2 °C bis 8 °C lagern nach Erhalt. Nicht erneut einfrieren nach dem Auftauen.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach der Verdünnung ist der Impfstoff bei 2 °C bis 30 °C aufzubewahren und innerhalb von 12 Stunden zu verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1528/004 10 Mehrdosendurchstechflaschen
EU/1/20/1528/005 195 Mehrdosendurchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT

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

Comirnaty 10 µg steriles Konzentrat
COVID-19-mRNA-Impfstoff
Tozinameran
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 Dosen von 10 µg nach Verdünnung

6. WEITERE ANGABEN

Entsorgungsdatum/-zeit:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)
Tozinameran

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Comirnaty erhalten?
3. Wie wird Comirnaty angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?

Comirnaty ist ein Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19 (Coronavirus-Erkrankung-2019), das durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht wird.

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren.

Der Impfstoff veranlasst das Abwehrsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers), Antikörper und Blutzellen zu produzieren, die gegen das Virus wirken und so Schutz vor COVID-19 bieten.

Da Comirnaty das Virus nicht enthält, um Immunität zu erzeugen, kann es kein COVID-19 auslösen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Comirnaty erhalten?

Comirnaty darf nicht angewendet werden
- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie den Impfstoff erhalten, wenn:
- Sie jemals eine schwere allergische Reaktion oder Atemprobleme nach einer anderen Impfstoffinjektion hatten oder nachdem Sie in der Vergangenheit Comirnaty erhalten hatten

- Sie sich bei der Impfung nervös fühlen oder jemals nach einer Injektion in Ohnmacht gefallen sind
- Sie eine schwere Krankheit oder Infektion mit hohem Fieber haben. Sie können jedoch geimpft werden, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege wie eine Erkältung haben.
- Sie ein Blutungsproblem haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln verwenden
- Sie ein geschwächtes Abwehrsystem haben, aufgrund einer Erkrankung wie der HIV-Infektion oder ein Arzneimittel verwenden, wie ein Kortikosteroid, das Ihr Abwehrsystem beeinträchtigt

Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis (Herzmuskelentzündung) und Perikarditis (Herzbeutelentzündung) berichtet. Die Fälle traten hauptsächlich innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen einer Myokarditis oder Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Brustschmerzen achten und sofort einen Arzt aufsuchen, wenn diese auftreten.

Wie bei jedem Impfstoff schützt Comirnaty möglicherweise nicht alle geimpften Personen und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sind.

Sie können eine dritte Dosis von Comirnaty erhalten. Die Wirksamkeit von Comirnaty kann bei Personen mit geschwächtem Immunsystem auch nach einer dritten Dosis geringer sein. In diesen Fällen sollten Sie weiterhin körperliche Vorsichtsmaßnahmen treffen, um COVID-19 zu verhindern. Außerdem sollten Ihre engen Kontaktpersonen entsprechend geimpft werden. Besprechen Sie die entsprechenden individuellen Empfehlungen mit Ihrem Arzt.

Kinder
Comirnaty wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Comirnaty zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, oder kürzlich eine andere Impfung erhalten haben.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige der im Abschnitt 4 (Mögliche Nebenwirkungen) genannten Wirkungen der Impfung können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Warten Sie, bis diese Wirkungen abgeklungen sind, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

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

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

3. Wie wird Comirnaty angewendet?

Nach Verdünnung wird Comirnaty als Injektion von 0,3 ml in einen Muskel Ihres Oberarms verabreicht.

Sie erhalten 2 Injektionen.

Es wird empfohlen, die zweite Dosis desselben Impfstoffs 3 Wochen nach der ersten Dosis zu erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty kann mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren verabreicht werden.

Wenn Sie immungeschwächt sind, können Sie eine dritte Dosis von Comirnaty mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Comirnaty haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Comirnaty Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- an der Injektionsstelle: Schmerzen, Schwellung
- Ermüdung
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost
- Gelenkschmerzen
- Durchfall
- Fieber

Einige dieser Nebenwirkungen traten bei Jugendlichen zwischen 12 und 15 Jahren etwas häufiger auf als bei Erwachsenen.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Rötung an der Injektionsstelle
- Übelkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- vergrößerte Lymphknoten (häufiger beobachtet nach der Auffrischungsdosis)
- Unwohlsein
- Armschmerzen
- Schlaflosigkeit
- Jucken an der Injektionsstelle
- allergische Reaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- Schwächegefühl oder Energiemangel/Schläfrigkeit
- verminderter Appetit
- starkes Schwitzen
- nächtliche Schweißausbrüche

Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- vorübergehendes, einseitiges Herabhängen des Gesichtes
- allergische Reaktionen wie Nesselsucht oder Schwellung des Gesichts

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- schwere allergische Reaktionen
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen in der Brust führen können
- ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße
- Anschwellen des Gesichts (ein geschwollenes Gesicht kann bei Patienten auftreten, denen in der Vergangenheit dermatologische Filler im Gesichtsbereich injiziert wurden)
- eine Hautreaktion, die rote Flecken oder Stellen auf der Haut verursacht, die wie ein Ziel oder eine Zielscheibenmitte mit einer dunkelroten Mitte aussehen können, das von hellroten Ringen umgeben ist (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und soweit verfügbar, geben Sie die Chargennummer an. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die folgenden Informationen zur Aufbewahrung, zum Verfall, zur Verwendung und Handhabung sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ oder „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Gefrierschrank bei -90 °C bis -60 °C lagern. Innerhalb der 9 Monate Haltbarkeitsdauer können ungeöffnete Durchstechflaschen bei -25 °C bis -15 °C für insgesamt 2 Wochen gelagert und transportiert werden und sie können danach wieder bei -90 ºC bis -60 ºC aufbewahrt werden.

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

Bei gefrorener Lagerung bei -90 °C bis -60 °C können Packungen mit 195 Durchstechflaschen des Impfstoffs 3 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.

Transfers von gefrorenen Durchstechflaschen, die bei Ultratiefkühlung (< -60 °C) gelagert wurden
- Durchstechflaschen-Trays mit geschlossenem Deckel und 195 Durchstechflaschen, die gefroren aus der Ultratiefkühlung (< -60 °C) entnommen wurden, können bis zu 5 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Durchstechflaschen-Trays mit geöffnetem Deckel, oder Durchstechflaschen-Trays mit weniger als 195 Durchstechflaschen, die gefroren aus der Tiefkühllagerung (< -60 °C) entnommen wurden, können bis zu 3 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.
- Nachdem die Durchstechflaschen-Trays nach der Exposition bei Temperaturen von bis zu 25 °C wieder in die Tiefkühllagerung gebracht wurden, müssen sie mindestens 2 Stunden in der Tiefkühllagerung verbleiben, bevor sie wieder entnommen werden können.

Transfers von gefrorenen Durchstechflaschen, die bei -25 °C bis -15 °C gelagert wurden
- Durchstechflaschen-Trays mit geschlossenem Deckel und 195 Durchstechflaschen, die aus gefrorener Lagerung (-25 °C bis -15 °C) entnommen wurden, können bis zu 3 Minuten bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.

- Durchstechflaschen-Trays mit geöffnetem Deckel, oder Durchstechflaschen-Trays mit weniger als 195 Durchstechflaschen, die aus gefrorener Lagerung (-25 °C bis -15 °C) entnommen wurden, können bis zu 1 Minute bei Temperaturen bis zu 25 °C bleiben.

Sobald eine Durchstechflasche aus dem Durchstechflaschen-Trays entnommen wurde, sollte sie zur Verwendung aufgetaut werden.

Nach dem Auftauen sollte der Impfstoff verdünnt und unverzüglich verwendet werden. Stabilitätsdaten während des Gebrauchs nach dem Auftauen haben jedoch gezeigt, dass der unverdünnte Impfstoff nach der Entnahme aus dem Gefrierschrank bis zu 1 Monat bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der 9-monatigen Haltbarkeit gelagert werden kann. Innerhalb der 1-monatigen Haltbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C können bis zu 12 Stunden für den Transport genutzt werden. Vor der Verwendung kann der ungeöffnete Impfstoff bis zu 2 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden kann.

Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Lagern und transportieren Sie den Impfstoff nach dem Verdünnen bei 2 °C bis 30 °C und verwenden Sie ihn innerhalb von 6 Stunden. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff.

Nach dem Herausnehmen aus dem Gefrierschrank und Verdünnen sollten die Durchstechflaschen mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht mehr eingefroren werden.

Verwenden Sie diesen Impfstoff nicht, wenn Sie Partikel in der Verdünnung oder eine Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Comirnaty enthält
- Der Wirkstoff ist ein COVID-19-mRNA-Impfstoff mit der Bezeichnung Tozinameran. Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 6 Dosen von 0,3 ml mit jeweils 30 Mikrogramm Tozinameran.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
  - Colfoscerilstearat (DSPC)
  - Cholesterol
  - Kaliumchlorid
  - Kaliumdihydrogenphosphat
  - Natriumchlorid
  - Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat
  - Sucrose
  - Wasser für Injektionszwecke
  - Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
  - Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Wie Comirnaty aussieht und Inhalt der Packung
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße Dispersion (pH: 6,9 - 7,9), die in einer Mehrdosendurchstechflasche mit 6 Dosen in einer klaren 2 ml-Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit

einem Gummistopfen und einer violetten Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium bereitgestellt wird.

Packungsgröße: 195 Durchstechflaschen

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

Hersteller
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Deutschland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

URL: www.comirnatyglobal.com

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

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verabreichen Sie Comirnaty intramuskulär nach Verdünnung als eine primäre Serie von 2 Dosen (je 0,3 ml) im Abstand von 3 Wochen.

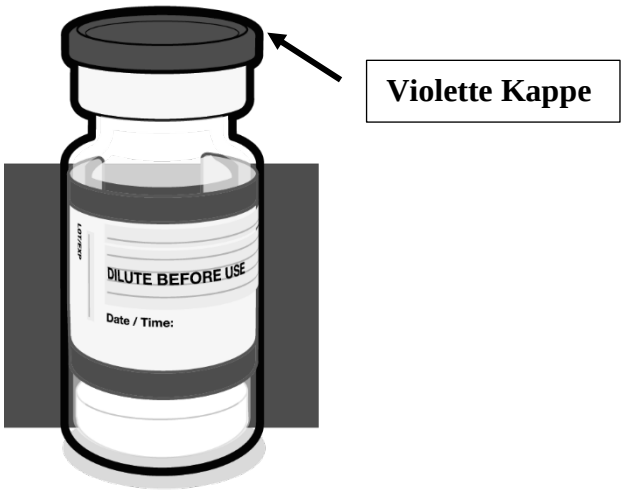
Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty kann mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren verabreicht werden.

Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden

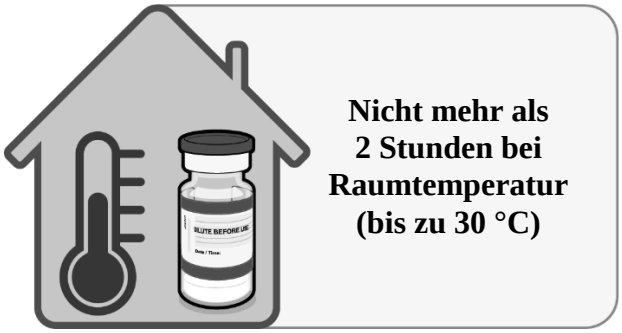
Rückverfolgbarkeit

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

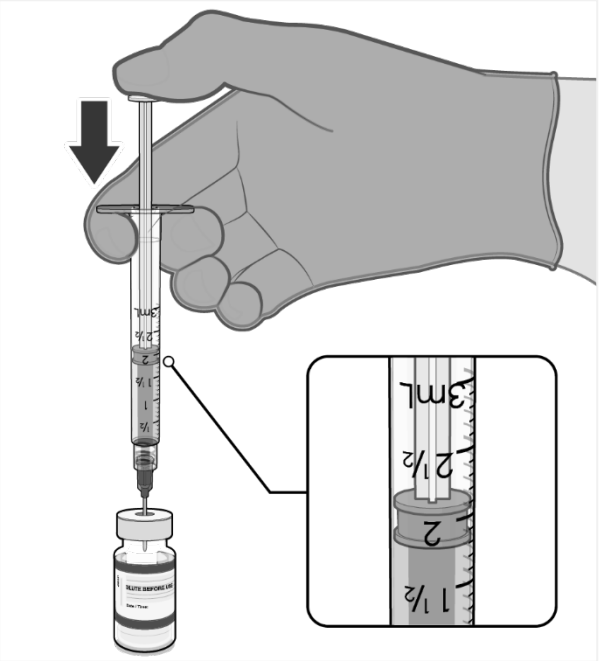
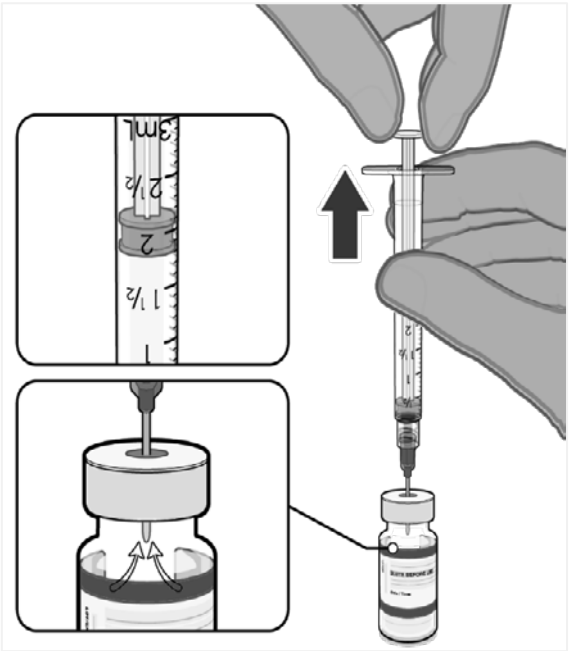
Handhabungsanweisungen
Comirnaty sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

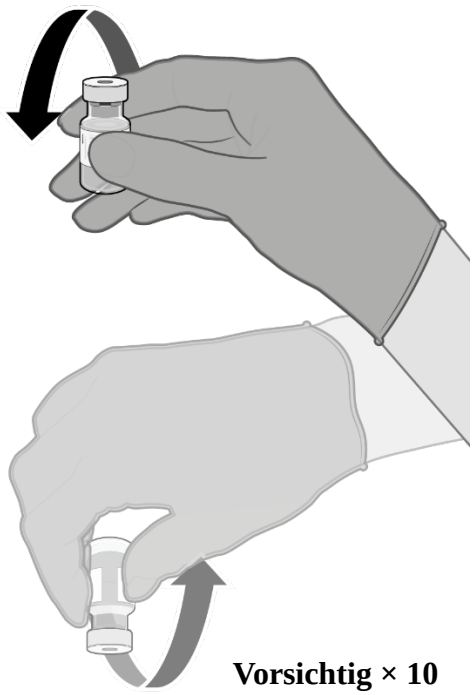
ÜBERPRÜFUNG DER DOSIS VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
	• Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat. • Wenn die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion. • Wenn die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

AUFTAUEN VOR DEM VERDÜNNEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)

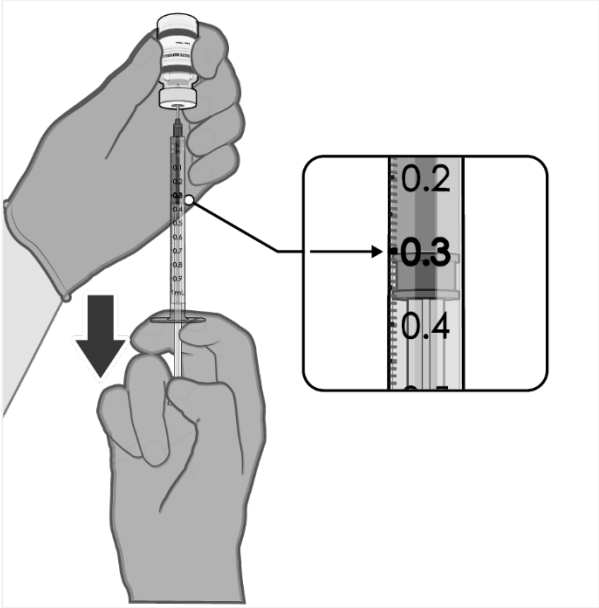


- Die Mehrdosendurchstechflasche wird gefroren gelagert und muss vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 195-Durchstechflaschen-Packung kann 3 Stunden dauern. Alternativ können gefrorene Durchstechflaschen zur sofortigen Verwendung auch 30 Minuten lang bei Temperaturen bis zu 30 °C aufgetaut werden.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 1 Monat bei 2 °C bis 8 °C innerhalb der 9-monatigen Haltbarkeitsdauer gelagert werden. Innerhalb der 1-monatigen Haltbarkeitsdauer bei 2 °C bis 8 °C können bis zu 12 Stunden für den Transport genutzt werden.
- Lassen Sie die aufgetaute Durchstechflasche Raumtemperatur annehmen. Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 2 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.
- Drehen Sie die Durchstechflasche vor der Verdünnung 10-mal vorsichtig um. Nicht schütteln.
- Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten.

VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)	
 **1,8 ml der Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)**	• Der aufgetaute Impfstoff muss in seiner ursprünglichen Durchstechflasche mit 1,8 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 1,8 ml hoch, um Luft von der Durchstechflasche zu entfernen.**	• Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche entfernen, indem Sie 1,8 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 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 6 Stunden nach Verdünnung verwenden.	• Die verdünnten Durchstechflaschen sollten mit dem neuen Datum und Uhrzeit der Entsorgung gekennzeichnet werden. • Nach Verdünnung bei 2 ºC bis 30 ºC lagern und innerhalb von 6 Stunden, einschließlich jeglicher Transportzeit, verwenden. • Die verdünnte Dispersion nicht einfrieren oder schütteln. Lassen Sie eine gekühlte, verdünnte Dispersion vor der Verwendung Raumtemperatur annehmen.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY
30 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



0,3 ml verdünnter Impfstoff

- Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 2,25 ml, aus der 6 Dosen zu 0,3 ml entnommen werden können.
- Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
- Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty.

  Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 6 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 eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff innerhalb von 6 Stunden nach der Verdünnung.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)
Tozinameran

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Comirnaty erhalten?
3. Wie wird Comirnaty angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?

Comirnaty ist ein Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19 (Coronavirus-Erkrankung-2019), das durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht wird.

Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren.

Der Impfstoff veranlasst das Abwehrsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers), Antikörper und Blutzellen zu produzieren, die gegen das Virus wirken und so Schutz vor COVID-19 bieten.

Da Comirnaty das Virus nicht enthält, um Immunität zu erzeugen, kann es kein COVID-19 auslösen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Comirnaty erhalten?

Comirnaty darf nicht angewendet werden
- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie den Impfstoff erhalten, wenn:
- Sie jemals eine schwere allergische Reaktion oder Atemprobleme nach einer anderen Impfstoffinjektion hatten oder nachdem Sie in der Vergangenheit Comirnaty erhalten hatten

- Sie sich bei der Impfung nervös fühlen oder jemals nach einer Injektion in Ohnmacht gefallen sind
- Sie eine schwere Krankheit oder Infektion mit hohem Fieber haben. Sie können jedoch geimpft werden, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege wie eine Erkältung haben.
- Sie ein Blutungsproblem haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln verwenden
- Sie ein geschwächtes Abwehrsystem haben, aufgrund einer Erkrankung wie der HIV-Infektion oder ein Arzneimittel verwenden, wie ein Kortikosteroid, das Ihr Abwehrsystem beeinträchtigt

Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis (Herzmuskelentzündung) und Perikarditis (Herzbeutelentzündung) berichtet. Die Fälle traten hauptsächlich innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen einer Myokarditis oder Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Brustschmerzen achten und sofort einen Arzt aufsuchen, wenn diese auftreten.

Wie bei jedem Impfstoff schützt Comirnaty möglicherweise nicht alle geimpften Personen und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sind.

Sie können eine dritte Dosis von Comirnaty erhalten. Die Wirksamkeit von Comirnaty kann bei Personen mit geschwächtem Immunsystem auch nach einer dritten Dosis geringer sein. In diesen Fällen sollten Sie weiterhin körperliche Vorsichtsmaßnahmen treffen, um COVID-19 zu verhindern. Außerdem sollten Ihre engen Kontaktpersonen entsprechend geimpft werden. Besprechen Sie die entsprechenden individuellen Empfehlungen mit Ihrem Arzt.

Kinder
Comirnaty wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Comirnaty zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, oder kürzlich eine andere Impfung erhalten haben.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige der im Abschnitt 4 (Mögliche Nebenwirkungen) genannten Wirkungen der Impfung können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Warten Sie, bis diese Wirkungen abgeklungen sind, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

3. Wie wird Comirnaty angewendet?

Comirnaty wird als Injektion von 0,3 ml in einen Muskel Ihres Oberarms verabreicht.

Sie erhalten 2 Injektionen.

Es wird empfohlen, die zweite Dosis desselben Impfstoffs 3 Wochen nach der ersten Dosis zu erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty kann mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren verabreicht werden.

Wenn Sie immungeschwächt sind, können Sie eine dritte Dosis von Comirnaty mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Comirnaty haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Comirnaty Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- an der Injektionsstelle: Schmerzen, Schwellung
- Ermüdung
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost
- Gelenkschmerzen
- Durchfall
- Fieber

Einige dieser Nebenwirkungen traten bei Jugendlichen zwischen 12 und 15 Jahren etwas häufiger auf als bei Erwachsenen.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Rötung an der Injektionsstelle
- Übelkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- vergrößerte Lymphknoten (häufiger beobachtet nach der Auffrischungsdosis)
- Unwohlsein
- Armschmerzen
- Schlaflosigkeit
- Jucken an der Injektionsstelle
- allergische Reaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- Schwächegefühl oder Energiemangel/Schläfrigkeit
- verminderter Appetit
- starkes Schwitzen
- nächtliche Schweißausbrüche

Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- vorübergehendes, einseitiges Herabhängen des Gesichtes
- allergische Reaktionen wie Nesselsucht oder Schwellung des Gesichts

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- schwere allergische Reaktionen
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen in der Brust führen können
- ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße
- Anschwellen des Gesichts (ein geschwollenes Gesicht kann bei Patienten auftreten, denen in der Vergangenheit dermatologische Filler im Gesichtsbereich injiziert wurden)
- eine Hautreaktion, die rote Flecken oder Stellen auf der Haut verursacht, die wie ein Ziel oder eine Zielscheibenmitte mit einer dunkelroten Mitte aussehen können, das von hellroten Ringen umgeben ist (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und soweit verfügbar, geben Sie die Chargennummer an. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die folgenden Informationen zur Aufbewahrung, zum Verfall, zur Verwendung und Handhabung sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ oder „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Gefrierschrank bei -90 °C bis -60 °C für 6 Monate lagern.

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

Der Impfstoff kann bei -90 °C bis -60 °C oder bei -25 °C bis -15 °C gefroren erhalten werden. 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 6 Stunden lang bei 2 °C bis 8 °C oder 30 Minuten lang bei Raumtemperatur (bis 30 °C) aufgetaut werden.

Nach Entnahme aus dem Gefrierschrank kann die ungeöffnete Durchstechflasche innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit einmalig bis zu 10 Wochen lang bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Der Umkarton sollte mit dem neuen Verfalldatum bei 2 °C bis 8 °C gekennzeichnet werden. Nach dem Auftauen kann der Impfstoff nicht wieder eingefroren werden.

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.

Lagern und transportieren Sie den Impfstoff nach dem ersten Anstechen bei 2 °C bis 30 °C und verwenden Sie ihn innerhalb von 12 Stunden. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff.

Verwenden Sie diesen Impfstoff nicht, wenn Sie Partikel oder eine Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Comirnaty enthält

- Der Wirkstoff ist ein COVID-19-mRNA-Impfstoff mit der Bezeichnung Tozinameran. Die Durchstechflasche enthält 6 Dosen von 0,3 ml mit jeweils 30 Mikrogramm Tozinameran.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - ((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
  - Sucrose
  - Wasser für Injektionszwecke

Wie Comirnaty aussieht und Inhalt der Packung
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße Dispersion (pH: 6,9 - 7,9), die in einer Mehrdosendurchstechflasche mit 6 Dosen in einer klaren 2 ml-Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit einem Gummistopfen und einer grauen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium bereitgestellt wird.

Packungsgrößen: 195 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Deutschland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

URL: www.comirnatyglobal.com

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

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verabreichen Sie Comirnaty intramuskulär als eine primäre Serie von 2 Dosen (je 0,3 ml) im Abstand von 3 Wochen.

Eine Auffrischungsdosis (dritte Dosis) von Comirnaty kann mindestens 6 Monate nach der zweiten Dosis bei Personen ab 18 Jahren verabreicht werden.

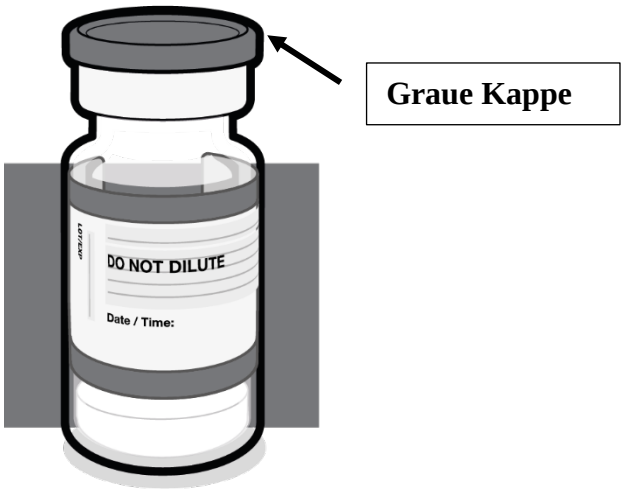
Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden

Rückverfolgbarkeit

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

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

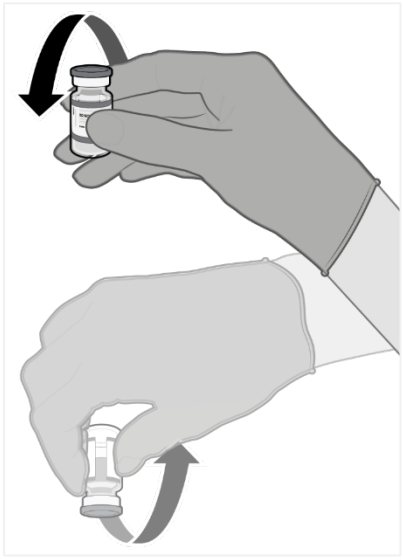
ÜBERPRÜFUNG DER DOSIS VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



- Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe hat.
- 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 orange Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.

HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)

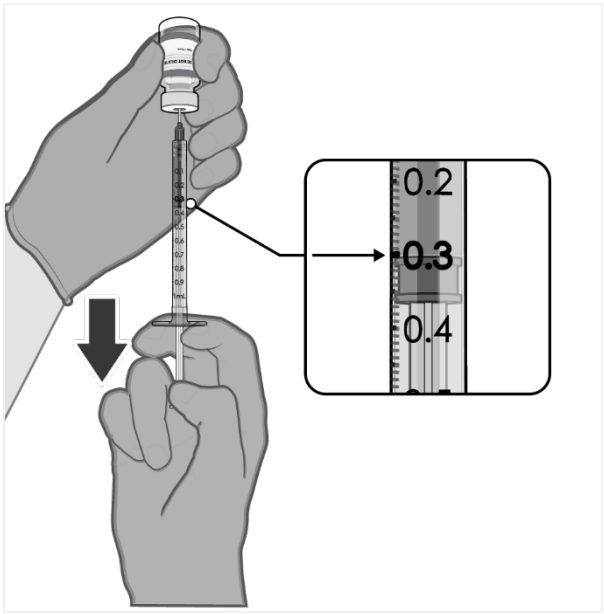
- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor Gebrauch aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden; eine Packung mit 10 Durchstechflaschen kann 6 Stunden zum Auftauen benötigen. Stellen Sie sicher, 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 innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.
- Alternativ können einzeln 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 zu 30 °C gelagert werden. Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.



Vorsichtig × 10

- Mischen Sie vorsichtig die Durchstechflaschen vor Gebrauch durch 10-maliges Umdrehen. Nicht schütteln.
- Vor dem Mischen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße opake amorphe Partikel enthalten.
- Nach dem Mischen sollte der Impfstoff als weiße bis grauweiße Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

ZUBEREITUNG VON EINZELNEN 0,3 ml DOSEN VON COMIRNATY 30 MIKROGRAMM/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



0,3 ml Impfstoff

- Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen mit einem antiseptischen Einmaltupfer.
- Entnehmen Sie 0,3 ml Comirnaty.

  Es sollten Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen verwendet werden, um 6 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 eine sechste Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen.
- Jede Dosis muss 0,3 ml des Impfstoffs enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge nicht für eine volle Dosis von 0,3 ml ausreicht, entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem überschüssigen Volumen.
- Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen. Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit auf der Durchstechflasche.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion
Kinder 5 bis 11 Jahren
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)
Tozinameran

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn bei Ihrem Kind Sie Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Comirnaty erhält?
3. Wie wird Comirnaty angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Comirnaty und wofür wird es angewendet?

Comirnaty ist ein Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19 (Coronavirus-Erkrankung-2019), das durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht wird.

Comirnaty 10 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion ist Kinder von 5 bis 11 Jahren.

Der Impfstoff veranlasst das Abwehrsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers), Antikörper und Blutzellen zu produzieren, die gegen das Virus wirken und so Schutz vor COVID-19 bieten.

Da Comirnaty das Virus nicht enthält, um Immunität zu erzeugen, kann es bei Ihrem Kind kein COVID-19 auslösen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Comirnaty erhält?

Comirnaty darf nicht angewendet werden
- wenn Ihr Kind allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihr Kind den Impfstoff erhält, wenn Ihr Kind:
- jemals eine schwere allergische Reaktion oder Atemprobleme nach einer anderen Impfstoffinjektion hatte oder nachdem es in der Vergangenheit Comirnaty erhielt

- sich bei der Impfung nervös fühlt oder jemals nach einer Injektion in Ohnmacht gefallen ist
- eine schwere Krankheit oder Infektion mit hohem Fieber hat. Ihr Kind kann jedoch geimpft werden, wenn es leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege wie eine Erkältung hat.
- ein Blutungsproblem hat, leicht Blutergüsse bekommt oder ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln verwendet
- ein geschwächtes Abwehrsystem hat, aufgrund einer Erkrankung wie der HIV-Infektion oder ein Arzneimittel verwendet, wie ein Kortikosteroid, das das Abwehrsystem beeinträchtigt

Nach der Impfung mit Comirnaty wurden sehr seltene Fälle von Myokarditis (Herzmuskelentzündung) und Perikarditis (Herzbeutelentzündung) berichtet. Die Fälle traten hauptsächlich innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung auf, häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern. Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen einer Myokarditis oder Perikarditis wie Atemnot, Herzklopfen und Brustschmerzen achten und sofort einen Arzt aufsuchen, wenn diese auftreten.

Wie bei jedem Impfstoff schützt Comirnaty möglicherweise nicht alle geimpften Personen und es ist nicht bekannt, wie lange Sie geschützt sind.

Ihr Kind kann eine dritte Dosis von Comirnaty erhalten. Die dritte Dosis bietet bei Personen mit geschwächtem Immunsystem möglicherweise immer noch keinen vollständigen Schutz gegen COVID-19. In diesen Fällen sollten Sie weiterhin körperliche Vorsichtsmaßnahmen treffen, um COVID-19 zu verhindern. Außerdem sollten Ihre engen Kontaktpersonen entsprechend geimpft werden. Besprechen Sie die entsprechenden individuellen Empfehlungen mit Ihrem Arzt.

Kinder
Comirnaty wird für Kinder unter 5 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Comirnaty zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtiget andere Arzneimittel anzuwenden, oder kürzlich eine andere Impfung erhalten hat.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Ihr Kind diesen Impfstoff erhält.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Einige der im Abschnitt 4 (Mögliche Nebenwirkungen) genannten Wirkungen der Impfung können vorübergehend die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Warten Sie, bis diese Wirkungen abgeklungen sind, vor erneuter Aufnahme von Aktivitäten, die eine volle Aufmerksamkeit erfordern.

3. Wie wird Comirnaty angewendet?

Nach Verdünnung wird Comirnaty als Injektion von 0,2 ml in einen Muskel des Oberarms verabreicht.

Ihr Kind erhält 2 Injektionen.

Es wird empfohlen, die zweite Dosis desselben Impfstoffs 3 Wochen nach der ersten Dosis zu erhalten, um die Impfserie zu vervollständigen.

Wenn Ihr Kind immungeschwächt ist, kann es eine dritte Dosis von Comirnaty mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Comirnaty haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Comirnaty Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- an der Injektionsstelle: Schmerzen, Schwellung, Rötung
- Ermüdung
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost
- Gelenkschmerzen
- Durchfall
- Fieber

Einige dieser Nebenwirkungen traten bei Jugendlichen zwischen 12 und 15 Jahren etwas häufiger auf als bei Erwachsenen.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Übelkeit
- Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- vergrößerte Lymphknoten (häufiger beobachtet nach der Auffrischungsdosis)
- Unwohlsein
- Armschmerzen
- Schlaflosigkeit
- Jucken an der Injektionsstelle
- allergische Reaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- Schwächegefühl oder Energiemangel/Schläfrigkeit
- verminderter Appetit
- starkes Schwitzen
- nächtliche Schweißausbrüche

Seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- vorübergehendes, einseitiges Herabhängen des Gesichtes
- allergische Reaktionen wie Nesselsucht oder Schwellung des Gesichts

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- schwere allergische Reaktionen
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen in der Brust führen können
- ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße
- Anschwellen des Gesichts (ein geschwollenes Gesicht kann bei Patienten auftreten, denen in der Vergangenheit dermatologische Filler im Gesichtsbereich injiziert wurden)
- eine Hautreaktion, die rote Flecken oder Stellen auf der Haut verursacht, die wie ein Ziel oder eine Zielscheibenmitte mit einer dunkelroten Mitte aussehen können, das von hellroten Ringen umgeben ist (Erythema multiforme)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn bei Ihrem Kind Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen und soweit verfügbar, geben Sie die Chargennummer an. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Comirnaty aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die folgenden Informationen zur Aufbewahrung, zum Verfall, zur Verwendung und Handhabung sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ oder „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Gefrierschrank bei -90 °C bis -60 °C für 6 Monate lagern.

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

Der Impfstoff kann bei -90 °C bis -60 °C gefroren erhalten werden. 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 oder 30 Minuten lang bei Raumtemperatur (bis 30 °C) aufgetaut werden.

Nach Entnahme aus dem Gefrierschrank kann die ungeöffnete Durchstechflasche innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit einmalig bis zu 10 Wochen lang bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Der Umkarton sollte mit dem neuen Verfalldatum bei 2 °C bis 8 °C gekennzeichnet werden. Nach dem Auftauen kann der Impfstoff nicht wieder eingefroren werden.

Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Lagern und transportieren Sie den Impfstoff nach dem Verdünnen bei 2 °C bis 30 °C und verwenden Sie ihn innerhalb von 12 Stunden. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff.

Verwenden Sie diesen Impfstoff nicht, wenn Sie Partikel in der Verdünnung oder eine Verfärbung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Comirnaty enthält

- Der Wirkstoff ist ein COVID-19-mRNA-Impfstoff mit der Bezeichnung Tozinameran. Nach der Verdünnung enthält die Durchstechflasche 10 Dosen von 0,2 ml mit jeweils 10 Mikrogramm Tozinameran.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - ((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
- Sucrose
- Wasser für Injektionszwecke

Wie Comirnaty aussieht und Inhalt der Packung
Der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße Dispersion (pH: 6,9 - 7,9), die in einer Mehrdosendurchstechflasche mit 10 Dosen in einer klaren 2 ml-Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit einem Gummistopfen und einer orangen Flip-off-Kunststoffkappe mit einem Verschluss aus Aluminium bereitgestellt wird.

Packungsgrößen: 195 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Deutschland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

URL: www.comirnatyglobal.com

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

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verabreichen Sie Comirnaty intramuskulär nach Verdünnung als eine Serie von 2 Dosen (je 0,2 ml) im Abstand von 3 Wochen.

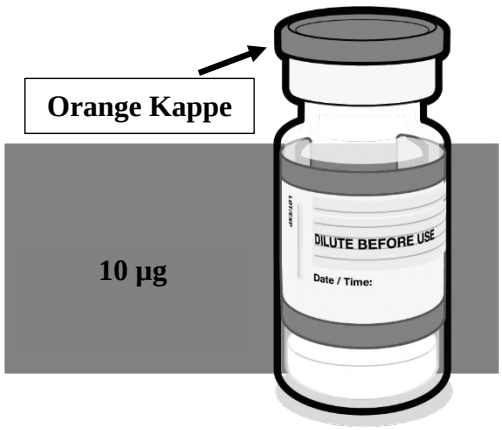
Eine dritte Dosis kann mindestens 28 Tage nach der zweiten Dosis an Personen mit starker Immunschwäche verabreicht werden

Rückverfolgbarkeit

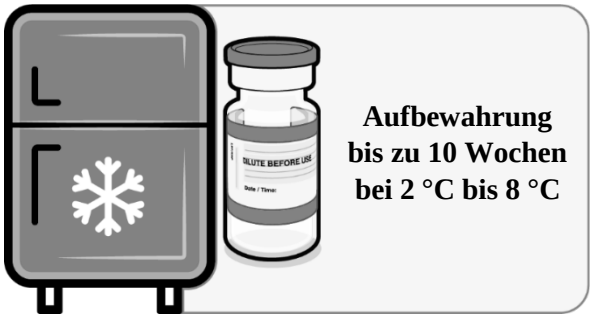
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Handhabungsanweisungen

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

ÜBERPRÜFUNG DER DOSIS VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)	
	• Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine orange Kunststoffkappe hat. • 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.

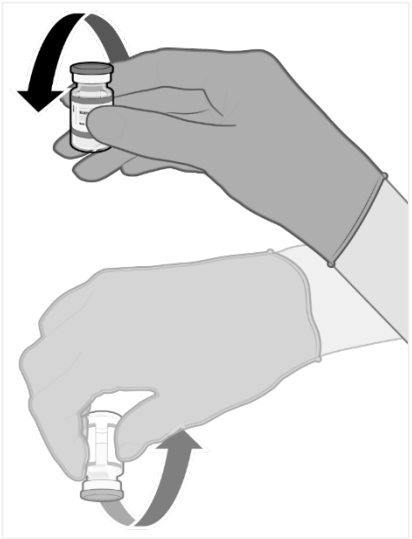
HANDHABUNG VOR DEM GEBRAUCH VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



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

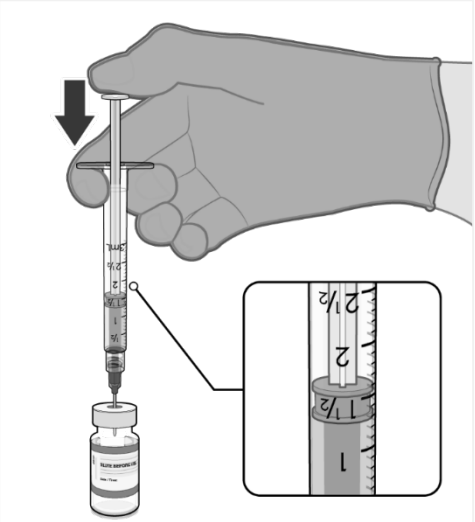
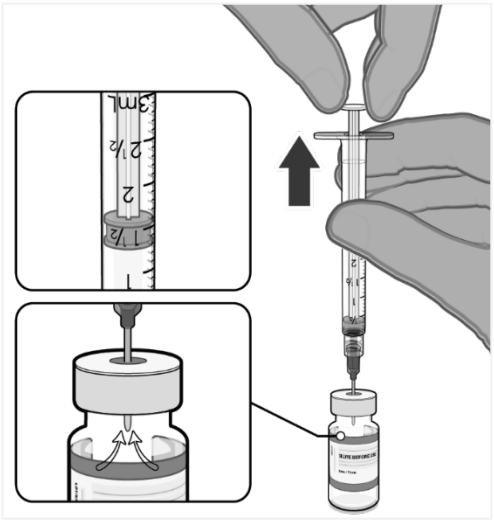
- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor der Verdünnung aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden. Das Auftauen einer 10-Durchstechflaschen-Packung kann 4 Stunden dauern. Stellen Sie sicher, 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 innerhalb der 6-monatigen Haltbarkeit bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden.
- 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.

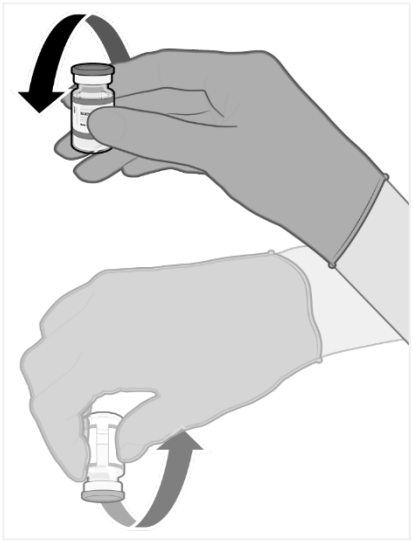
MISCHEN VOR VERDÜNNUNG VON COMIRNATY 10 MIKROGRAMM/DOSIS KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSDISPERSION (KINDER 5 BIS 11 JAHREN)



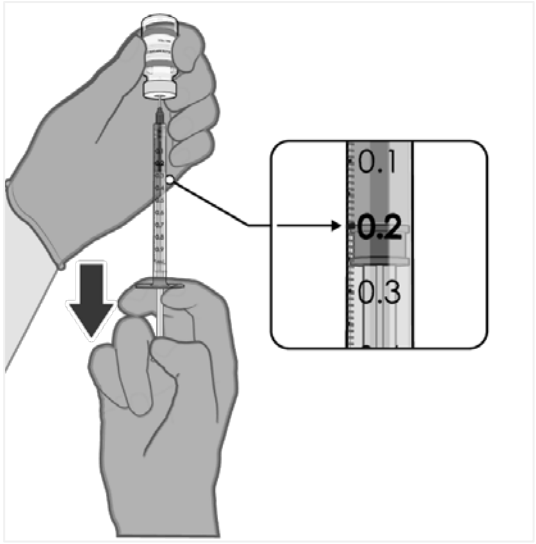
Vorsichtig × 10

- 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 von 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 ºC bis 30 ºC 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/DOSIS 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.