

FACHINFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion
COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche mit grauer Kappe. 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 15 Mikrogramm Tozinameran und 15 Mikrogramm Riltazinameran, ein COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran ist eine einzelsträngige Boten-RNA (mRNA) mit 5'-Cap-Struktur, die unter Verwendung einer zellfreien *in-vitro*-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 (Original) kodiert. Riltazinameran ist eine einzelsträngige Boten-RNA (mRNA) mit 5'-Cap-Struktur, die unter Verwendung einer zellfreien *in-vitro*-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 (Omicron BA.1) 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 **Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion** wird zur aktiven Immunisierung von Personen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von COVID-19 durch SARS-CoV-2 angewendet, die zuvor mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Comirnaty Original/Omicron BA.1 beträgt 0,3 ml und wird intramuskulär verabreicht.

Zwischen der Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.1 und der letzten vorherigen Dosis

eines COVID-19-Impfstoffs sollte ein Abstand von mindestens 3 Monaten liegen.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 ist nur für Personen vorgesehen, die zuvor mindestens eine Grundimmunisierung gegen COVID-19 erhalten haben.

Einzelheiten zur Grundimmunisierung für Personen ab 12 Jahren entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion und Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.1 bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Ältere Personen

Bei älteren Personen ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion sollte intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Vor Gebrauch nicht verdünnen.

Die Durchstechflaschen von Comirnaty Original/Omicron BA.1 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. Keine weitere Dosis des Impfstoffs sollte an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach einer früheren Dosis von Comirnaty aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Comirnaty besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen auf. Sie wurden häufiger nach der zweiten Impfung und häufiger bei jüngeren Männern beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 einer Auffrischungsdosis von Comirnaty Original/Omicron BA.1 ist noch nicht bekannt.

Angstbedingte-Reaktionen

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

Gleichzeitige Erkrankung

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

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

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

Immungeschwächte Personen

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei immungeschwächten Personen, einschließlich Personen unter einer Therapie mit Immunsuppressiva, nicht bewertet. Die Wirksamkeit von Comirnaty Original/Omicron BA.1 könnte bei immungeschwächten Personen geringer sein.

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 Original/Omicron BA.1 möglicherweise nicht jeden Geimpften.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Comirnaty Original/Omicron BA.1 mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.1 während der Schwangerschaft.

Jedoch hat eine große Menge an Beobachtungsdaten von schwangeren Frauen, die während des zweiten und dritten Trimenons mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff geimpft wurden, keine Zunahme unerwünschter Schwangerschaftsausgänge gezeigt. Zwar liegen derzeit nur wenige Daten zum Schwangerschaftsausgang nach einer Impfung im ersten Trimenon vor, jedoch wurde kein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt beobachtet. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Da sich die Unterschiede zwischen den Produkten auf die Spike-Proteinsequenz beschränken und es keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Reaktogenität gibt, kann Comirnaty Original/Omicron BA.1 während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es sind noch keine Daten verfügbar zur Anwendung von Comirnaty Original/Omicron BA.1 während der Stillzeit.

Jedoch sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber dem Impfstoff vernachlässigbar ist. Beobachtungsdaten von Frauen, die nach der Impfung mit initial zugelassenem Comirnaty-Impfstoff gestillt haben, haben kein Risiko für unerwünschte Wirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen gezeigt. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.1 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Effekte können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Teilnehmer über 55 Jahren – nach einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (vierte Dosis)

In einer Untergruppe der Studie 4 (Phase 3) erhielten 305 Erwachsene über 55 Jahren, die bereits 3 Dosen Comirnaty bekommen hatten, eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) 4,7 bis 11,5 Monate nach Erhalt der dritten Dosis. Teilnehmer, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 erhielten, hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 1,7 Monaten.

Das allgemeine Sicherheitsprofil für die Auffrischungsimpfung Comirnaty Original/Omicron BA.1 (vierte Dosis) war ähnlich wie das nach der Auffrischungsimpfung mit Comirnaty (dritte Dosis). Die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern über 55 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 50 %), Ermüdung (> 40 %), Kopfschmerzen (> 30 %), Myalgie (> 20 %), Schüttelfrost und Arthralgie (> 10 %). Für Comirnaty Original/Omicron BA.1 wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt.

Die Sicherheit einer Comirnaty Original/Omicron BA.1-Auffrischungsimpfung bei Personen im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren wurde aus Sicherheitsdaten einer Untergruppe von 315 Erwachsenen im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren extrapoliert, die eine Auffrischungsimpfung (vierte Dosis) von Omicron BA.1 30 Mikrogramm (monovalent) nach Abschluss von 3 Dosen Comirnaty erhalten hatten. Die häufigsten Nebenwirkungen bei diesen Teilnehmern im Alter von 18 bis ≤ 55 Jahren waren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %), Ermüdung (> 60 %), Kopfschmerzen (> 40 %), Myalgie (> 30 %), Schüttelfrost (> 30 %) und Arthralgie (> 20 %).

Comirnaty 30 Mikrogramm

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

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

Teilnehmer ab 16 Jahren – nach Auffrischungsdosis

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

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

In Studie 4, einer placebokontrollierten Auffrischungsstudie, erhielten Teilnehmer ab 16 Jahren, die aus Studie 2 rekrutiert wurden, mindestens 6 Monate nach der zweiten Comirnaty-Dosis eine Auffrischungsdosis von Comirnaty (5 081 Teilnehmer) oder Placebo (5 044 Teilnehmer). Insgesamt hatten die Teilnehmer, die eine Auffrischungsdosis erhielten, eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,5 Monaten nach der Auffrischungsdosis bis zum Stichtag (5. Oktober 2021). Es wurden keine neuen Nebenwirkungen von Comirnaty festgestellt.

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

In 5 unabhängigen Studien zur Anwendung einer Comirnaty-Auffrischungsdosis bei Personen, die die Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (heterologe Auffrischungsdosis) abgeschlossen hatten, wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.1 und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$),
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Sehr selten (< 1/10 000),

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Comirnaty und Comirnaty Original/Omicron BA.1 aus klinischen Studien und Erfahrungen mit Comirnaty nach der Zulassung bei Personen ab 12 Jahren

| Systemorgan- klasse | sehr häufig (≥ 1/10) | häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Sehr selten (< 1/10 000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage 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 | | Parästhesie ^d , Hypoästhesie ^d |
| Herz- erkrankungen | | | | | Myokarditis ^d ; Perikarditis ^d | |
| Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts | Diarrhö ^d | Übelkeit; Erbrechen ^d | | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes | | | Hyperhidrosis; nächtliche Schweißausbrüche | | | Erythema multiforme ^d |
| Skelettmusku- latur-, Bindege- webs- und Knochen- erkrankungen | Arthralgie; Myalgie | | Schmerzen in den Extremitäten ^e | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort | Schmerzen an der Injek- tionsstelle; Ermüdung; Schüttel- frost; Fieber ^f ; | Rötung an der Injektions- stelle | Asthenie; Unwohlsein; Jucken an der Injektionsstelle | | | Ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße ^d ; Anschwellen des Gesichts ^g |

| Systemorgan- klasse | sehr häufig (≥ 1/10) | häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Sehr selten (< 1/10 000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|------------------------|--|--------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|---|
| | Schwellung an der Injek- tionsstelle | | | | | |

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myokarditis

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

In zwei großen europäischen pharmako-epidemiologischen Studien wurde das erhöhte Risiko bei jüngeren Männern nach der zweiten Dosis von Comirnaty abgeschätzt. Eine Studie zeigte, dass in einem Zeitraum von 7 Tagen nach der zweiten Dosis etwa 0,265 (95 %-KI: 0,255-0,275) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen auftraten. In einer anderen Studie wurden in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis 0,57 (95%-KI: 0,39-0,75) zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10 000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut

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

anzuzeigen und soweit verfügbar, die Chargennummer anzugeben.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Wirksamkeit

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Relative Immunogenität des Impfstoffs bei Teilnehmern über 55 Jahren – nach einer Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (vierte Dosis)

In einer Zwischenanalyse einer Untergruppe von Studie 4 (Teilstudie E) erhielten 610 Erwachsene über 55 Jahren, die eine Serie von 3 Dosen Comirnaty abgeschlossen hatten, eine der folgenden Dosen als Auffrischungsimpfung (vierte Dosis): Comirnaty (30 Mikrogramm) oder Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm). Die geometrischen Mittelwertverhältnisse [GMR] und Seroreaktionsraten wurden 1 Monat nach der Auffrischungsimpfung mit Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) bis zum Datenstichtag 16. Mai 2022 bewertet, was einem Median der Nachverfolgung von mindestens 1,7 Monaten nach der Auffrischungsimpfung entspricht. Die Auffrischungsimpfung Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) wurde 4,7 bis 11,5 Monate (Median 6,3 Monate) nach der dritten Dosis verabreicht.

Das primäre Ziel der Analyse war die Bewertung der Überlegenheit in Bezug auf die Höhe des neutralisierenden Titers und der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Seroreaktionsrate der Anti-Omicron-Immunantwort, die durch eine Dosis von Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) induziert wurde im Vergleich zu der Reaktion, die durch eine Dosis Comirnaty (30 Mikrogramm) ausgelöst wurde, verabreicht als vierte Dosis bei Comirnaty-geimpften Teilnehmern über 55 Jahren.

Die Überlegenheit von Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) gegenüber Comirnaty (30 Mikrogramm) wurde erfüllt, da die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für GMR über 1 war (Tabelle 2).

Die Seroresponse ist definiert als das Erreichen eines ≥ 4 -fachen Anstiegs gegenüber dem Ausgangswert (vor der Studienimpfung). Wenn die Basislinien-Messung unter der unteren

Bestimmungsgrenze (lower limit of quantitation - LLOQ) liegt, wird die Messung nach der Impfung von $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ als serologische Reaktion angesehen.

Der Unterschied im Prozentsatz der Teilnehmer, die eine serologische Reaktion auf die Omicron-Variante erreichten zwischen der Comirnaty Original/Omicron BA.1-Gruppe (71,6 %) und der Comirnaty-Gruppe (57 %) betrug 14,6 % (zweiseitiges 95 %-KI: 4,0 %; 24,9 %). Somit wurde die Nichtunterlegenheit erfüllt.

Table 2: Teilstudie E – Verhältnis der geometrischen Mittelwerte für den Vergleich zwischen Impfstoffgruppen – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 1 Monat nach Dosis 4 – erweiterte Kohorte – Untergruppe der Immunogenität – Teilnehmer älter als 55 Jahre – auswertbare Immunogenitätspopulation

| Assay | Impfstoffgruppe (randomisiert) | Stichprobenzeitpunkt ^a | N ^b | GMT (95% KI ^c) | GMR (95% KI ^d) |
|--|--|-----------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| SARS-CoV-2-Neutralisationstest - Omicron BA.1 - NT50 (Titer) | Comirnaty (30 Mikrogramm) | 1 Monat | 163 | 455,8 (365,9; 567,6) | |
| | Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) | 1 Monat | 178 | 711,0 (588,3; 859,2) | 1,56 (1,17; 2,08) |
| SARS-CoV-2 Neutralisationsassay - Referenzstamm - NT50 (Titer) | Comirnaty (30 Mikrogramm) | 1 Monat | 182 | 5 998,1 (5 223,6; 6 887,4) | |
| | Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm) | 1 Monat | 186 | 5 933,2 (5 188,2; 6 785,2) | 0,99 (0,82; 1,20) |

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.

Hinweis: Untergruppe der Immunogenität = eine Zufallsstichprobe von 230 Teilnehmern in jeder Impfstoffgruppe, ausgewählt aus der erweiterten Kohorte.

Hinweis: Teilnehmer, die keinen serologischen oder virologischen Nachweis (vor der Blutprobenentnahme 1 Monat nach der Impfung) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion (d. h. negativer Befund der N-bindenden Antikörper [Serum] zur Impfung im Rahmen der Studie und 1 Monat nach der Impfung, negativer Befund des NAAT [Nasenabstrich] zur Impfung und bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor der Blutprobenentnahme 1 Monat nach der Impfung im Rahmen der Studie) und die keine medizinische Vorgeschichte von COVID-19 hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

- Im Protokoll festgelegter Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme.
- n = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen und eindeutigen Testergebnissen für den angegebenen Assay zum gegebenen Probenentnahmezeitpunkt.
- GMT und zweiseitige 95 %-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf $0,5 \times \text{LLOQ}$ gesetzt.
- GMR und zweiseitige 95 % KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen der Titer (Impfstoffgruppe in der entsprechenden Zeile - Comirnaty [30 Mikrogramm]) und den entsprechenden KI (basierend auf der Student t-Verteilung) berechnet.

Comirnaty 30 Mikrogramm

Die Studie 2 ist eine multizentrische, multinationale, Phase 1/2/3 randomisierte, placebokontrollierte, beobachterverblindete Dosisfindungs-, Impfstoffkandidatenauswahl- und Wirksamkeitsstudie bei Teilnehmern ab 12 Jahren. Die Randomisierung wurde nach Alter stratifiziert: 12 bis 15 Jahre, 16 bis 55 Jahre oder 56 Jahre und älter, mit einem Minimum von 40 % der Teilnehmer in der Gruppe der ≥ 56 -Jährigen. Ausgeschlossen von der Studie waren Teilnehmer mit geschwächtem Immunsystem und diejenigen mit vorheriger klinischer oder mikrobiologischer Diagnose von COVID-19.

Teilnehmer mit vorbestehender stabiler Krankheit, definiert als Krankheit, die keine signifikante Änderung der Therapie oder Krankenhauseinweisung aufgrund Verschlechterung der Krankheit während der 6 Wochen vor der Teilnahme erforderte, wurden eingeschlossen, ebenso wie Teilnehmer

mit bekannter stabiler Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis C-Virus (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV).

Wirksamkeit in Teilnehmern ab 16 Jahre – nach 2 Dosen

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

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

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

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

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

Tabelle 3: 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 n^{1b} Beobachtungszeit^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 18 325 Fälle n^{1b} Beobachtungszeit^c (n^{2d}) | Wirksamkeit des Impfstoffs% (95 % KI)^e |
| Alle Teilnehmer | 8 2,214 (17 411) | 162 2,222 (17 511) | 95,0 (90,0; 97,9) |
| 16 bis 64 Jahre | 7 1,706 (13 549) | 143 1,710 (13 618) | 95,1 (89,6; 98,1) |
| 65 Jahre und älter | 1 0,508 (3 848) | 19 0,511 (3 880) | 94,7 (66,7; 99,9) |
| 65 bis 74 Jahre | 1 0,406 (3 074) | 14 0,406 (3 095) | 92,9 (53,1; 99,8) |
| 75 Jahre und älter | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1; 100,0) |

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und

mindestens 1 Symptom, das mit COVID-19 übereinstimmt, festgelegt [*Falldefinition: (mindestens 1 von) Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neue oder gesteigerte Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, neue oder vermehrte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.]

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

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

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

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

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

Die aktualisierten Informationen zur Wirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, nach Altersuntergruppe – Teilnehmer ohne Nachweis einer vorherigen SARS-CoV-2-Infektion* vor 7 Tagen nach Dosis 2 – auswertbare Wirksamkeitspopulation (7 Tage) während der placebokontrollierten Nachbeobachtungszeit

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

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

Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall, Erbrechen).

- * Teilnehmer, die keinen Hinweis auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht durch NAAT (Nasenabstrich) bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen), und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Dosis 2 einen negativen NAAT (Nasenabstrich) hatten, wurden in die Analyse einbezogen.
- N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.
 - n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
 - Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
 - n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
 - Das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.
 - Eingeschlossene bestätigte Fälle bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren: 0 in der COVID-19-mRNA-Impfstoffgruppe; 16 in der Placebogruppe.

In der aktualisierten Wirksamkeitsanalyse betrug die Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs bei der Verhinderung des ersten Auftretens von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2 im Vergleich zu Placebo 91,1 % (95 %-KI von 88,8 % bis 93,0 %) bei den Teilnehmern der auswertbaren Wirksamkeitspopulation mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion mit SARS-CoV-2.

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 5), 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 5: Wirksamkeit des Impfstoffs - Erstes schweres Auftreten von COVID-19 bei Teilnehmern mit oder ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion auf der Grundlage der Food and Drug Administration (FDA)* nach Dosis 1 oder ab 7 Tagen nach Dosis 2 in der placebokontrollierten Nachbeobachtung

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

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

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

- Klinische Anzeichen in Ruhe, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (Atemfrequenz ≥ 30 Atemzüge pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 Schläge pro Minute, Sauerstoffsättigung ≤ 93 % bei Raumluft auf Meereshöhe oder Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu fraktioniertem eingeatmetem Sauerstoff < 300 mmHg);

-
- Atmungsversagen [definiert als Bedarf an Sauerstoff mit hohem Fluss (High-Flow-Sauerstoffbeatmung), nichtinvasive Beatmung, mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)];
 - Anzeichen eines Schocks (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, diastolischer Blutdruck < 60 mmHg oder Bedarf an Vasopressoren);
 - Signifikante akute Nieren-, Leber- oder neurologische Funktionsstörung;
 - Einweisung in eine Intensivstation;
 - Tod.
- a. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.
 - b. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
 - c. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.
 - d. Die Wirksamkeit wurde anhand der gesamten Dosis-1-Wirksamkeitspopulation (modifizierte Intention-to-Treat-Population) bewertet, die alle randomisierten Teilnehmer umfasste, die mindestens eine Dosis des Studienimpfstoffs erhielten.
 - e. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von der Dosis 1 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
 - f. Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage der auswertbaren Wirksamkeitspopulation (7 Tage) bewertet, die alle in Frage kommenden randomisierten Teilnehmer umfasst, die alle Dosen der Studienimpfstoffs erhielten wie randomisiert innerhalb des vordefinierten Zeitfensters und die keine anderen wichtigen Protokollabweichungen aufweisen, wie vom Kliniker festgelegt.
 - g. Gesamtüberwachungszeit in 1 000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt für alle Teilnehmer innerhalb jeder Risikogruppe für den Endpunkt. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen erstreckt sich von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

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

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

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

In der aktualisierten Wirksamkeitsanalyse von Studie 2 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es bei 1 057 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, keine Fälle und bei 1 030 Teilnehmern, die Placebo erhielten, traten 28 Fälle auf. Die Punktschätzung für die Wirksamkeit beträgt 100 % (95 % Konfidenzintervall 86,8 bis 100,0). Bei Teilnehmern mit oder ohne Nachweis einer früheren Infektion gab es 0 Fälle bei den 1 119 Teilnehmern, die den Impfstoff erhielten, und 30 Fälle bei den 1 109 Teilnehmern, die Placebo erhielten. Dies zeigt ebenfalls, dass die Punktschätzung für die Wirksamkeit 100 % beträgt (95 % Konfidenzintervall 87,5 bis 100,0).

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

Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) in der Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen zur Altersgruppe der 16- bis 25-Jährigen betrug 1,76 mit einem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall von 1,47 bis 2,10. Somit wurde das Kriterium der 1,5-fachen Nichtunterlegenheit

erfüllt, da die untere Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für das geometrische Mittelwertverhältnis [GMR] > 0,67 war.

Immunogenität bei Teilnehmern ab 18 Jahren – nach Auffrischungsdosis

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. In dieser Studie wurde die Auffrischungsdosis 5 bis 8 Monate (Median 7 Monate) nach der zweiten Dosis verabreicht. In Studie 2 zeigten Analysen der NT50 einen Monat nach der Auffrischungsdosis im Vergleich zu einem Monat nach der Grundimmunisierung bei Personen im Alter von 18 bis 55 Jahren, die bis zu 1 Monat nach der Grundimmunisierung 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 Grundimmunisierung) definiert. Diese Analysen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: 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 Grundimmunisierung – 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 Auffrischungsdosis (95% KI) | 1 Monat nach der Grundimmunisierung (95% KI) | 1 Monat nach der Auffrischungsdosis/- 1 Monat nach der Grundimmunisierung (97,5% KI) | Ziel der Nichtunterlegenheit erreicht (J/N) |
|--|------------------|---|--|--|---|
| Geometrischer Mittelwert 50% neutralisierende Titer (GMT^b) | 212 ^a | 2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8) | 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 Mikroneutralisationstest 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. GMT und zweiseitige 95 %-KI wurden durch Potenzieren des mittleren Logarithmus der Titer und der entsprechenden KI (basierend auf der Student-t-Verteilung) berechnet. Testergebnisse unterhalb des LLOQ wurden auf $0,5 \times \text{LLOQ}$ gesetzt.
- c. GMR und zweiseitige 97,5 % KI wurden durch Potenzieren der mittleren Differenzen der Logarithmen des Tests und den entsprechenden KI (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 $\geq 0,80$ 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.

Relative Wirksamkeit des Impfstoffs bei Teilnehmern ab 16 Jahren - nach Auffrischungsdosis

Eine vorläufige Wirksamkeitsanalyse von Studie 4 - einer placebokontrollierten Auffrischungsstudie, die an ungefähr 10 000 Teilnehmern ab 16 Jahren nach Rekrutierung aus Studie 2 durchgeführt wurde, wurden bestätigte COVID-19-Fälle ausgewertet, die mindestens 7 Tage nach der Auffrischungsdosis bis zum Datenstichtag 5. Oktober 2021 auftraten, was im Median 2,5 Monate nach der Auffrischungsdosis entspricht. Die Auffrischungsdosis wurde 5 bis 13 Monate (Median 11 Monate) nach der zweiten Dosis verabreicht. Die Wirksamkeit des Impfstoffs der Comirnaty-Auffrischungsdosis nach der Grundimmunisierung wurde im Vergleich zur Placebo-Auffrischungsgruppe, die nur die Grundimmunisierung erhielt, bewertet.

Die relativen Informationen zur Impfstoffwirksamkeit für Teilnehmer ab 16 Jahren ohne vorherige Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion sind in Tabelle 7 dargestellt. Die relative Impfstoffwirksamkeit bei Teilnehmern mit oder ohne Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion betrug 94,6 % (95 %-Konfidenzintervall von 88,5 % bis 97,9 %), ähnlich wie bei den Teilnehmern ohne Nachweis einer früheren Infektion. Primäre COVID-19-Fälle, die 7 Tage nach der Auffrischungsdosis beobachtet wurden, waren 7 primäre Fälle in der Comirnaty-Gruppe und 124 primäre Fälle in der Placebogruppe.

Tabelle 7: Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung – Teilnehmer ab 16 Jahren ohne Nachweise einer Infektion - auswertbare Wirksamkeitspopulation

| Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsdosis bei Teilnehmern ohne Nachweis auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion* | | | |
|--|---|---|--|
| | Comirnaty N^a = 4 695 Fälle n1^b Beobachtungszeit^c (n2^d) | Placebo N^a = 4 671 Fälle n1^b Beobachtungszeit^c (n2^d) | relative Wirksamkeit des Impfstoffs % (95 % KI^f) |
| Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung | 6 0,823 (4 659) | 123 0,792 (4 614) | 95,3 (89,5; 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 serologischen oder virologischen Hinweis (vor 7 Tagen nach Erhalt der Auffrischungsimpfung) 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 Besuch 1 nachgewiesen, und die bei einem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Auffrischungsimpfung 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 der Auffrischungsimpfung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.
- d. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Teilnehmer.
- e. relative Impfstoffwirksamkeit der Comirnaty-Auffrischungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe (ohne Auffrischungsimpfung).
- f. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die relative Wirksamkeit des Impfstoffs wurde auf der Grundlage der Clopper-und-Pearson-Methode abgeleitet und an die Beobachtungszeit angepasst.

Immunogenität einer Auffrischungsdosis nach Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff

Die Wirksamkeit einer Comirnaty-Auffrischungsdosis (30 Mikrogramm) bei Personen, die die Grundimmunisierung mit einem anderen zugelassenen COVID-19-Impfstoff (heterologe Auffrischungsdosis) abgeschlossen haben, wird aus Immunogenitätsdaten einer in den USA durchgeführten, unverblindeten klinischen Phase-1/2-Studie (NCT04889209) des unabhängigen National Institutes of Health (NIH) abgeleitet. In dieser Studie erhielten Erwachsene (im Alter von 19 bis 80 Jahren), die die Grundimmunisierung mit Moderna-Impfstoff 100 Mikrogramm in einer Serie von zwei Dosen (N = 51, mittleres Alter 54 ± 17), Janssen-Impfstoff als eine Dosis (N = 53, mittleres Alter 48 ± 14) oder Comirnaty 30 Mikrogramm in einer Serie von zwei Dosen (N = 50, mittleres Alter 50 ± 18) mindestens 12 Wochen vor der Aufnahme in die Studie erhalten hatten und die über keine SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte berichteten, eine Auffrischungsdosis von Comirnaty (30 Mikrogramm). Die Auffrischung mit Comirnaty induzierte einen 36-, 12- und 20-fachen Anstieg (GMR) der neutralisierenden Titer nach den Primärdosen von Janssen-Impfstoff, Moderna-Impfstoff bzw. Comirnaty.

Die heterologe Auffrischung mit Comirnaty wurde auch in der CoV-BOOST-Studie (EudraCT 2021-002175-19) bewertet, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-2-Studie zur Auffrischung mit einer dritten Dosis gegen COVID-19, an der 107 erwachsene Teilnehmer (Durchschnittsalter 71 Jahre, Interquartilbereich 54 bis 77 Jahre) mindestens 70 Tage nach 2 Dosen AstraZeneca-COVID-19-Impfstoff randomisiert einbezogen wurden. Nach der Grundimmunisierung des COVID-19-Impfstoffs von AstraZeneca stieg mit einer heterologen Comirnaty-Auffrischung (n = 95) die NT50-GMR der Pseudovirus (Wildtyp) neutralisierender Antikörper um das 21,6-fache.

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).

Besonderen Bedingungen

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
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Gefrorene Durchstechflasche

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

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

Wenn der Impfstoff gefroren bei -90 °C bis -60 °C gelagert wird, können Packungen mit 10 Durchstechflaschen des Impfstoffs 6 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 12 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. Das Verfalldatum auf dem Umkarton sollte aktualisiert worden sein, um das gekühlte Verfalldatum wiederzugeben, und das ursprüngliche Verfalldatum sollte durchgestrichen worden sein.

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

Aufgetaute Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Handhabung von Temperaturabweichungen während der Aufbewahrung im Kühlschrank

- Die Stabilitätsdaten zeigen, dass die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 10 Wochen bei Aufbewahrung bei Temperaturen von -2 °C bis 2 °C 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 für 12 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen, was eine Transportzeit von bis zu 6 Stunden einschließt. 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 Dispersion 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.

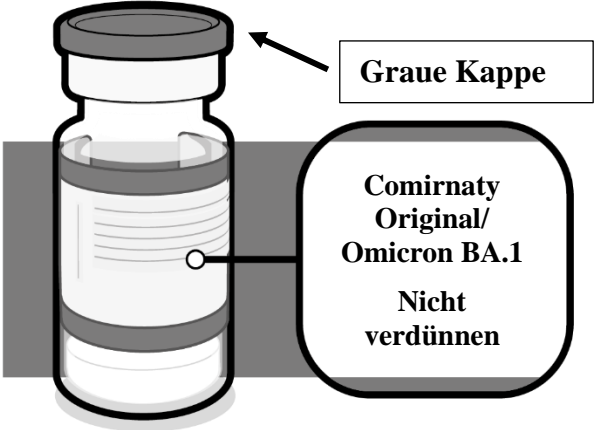
Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen oder 195 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

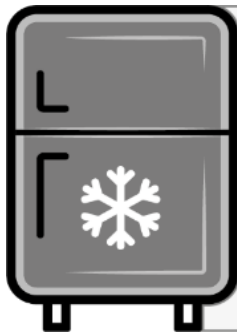
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungsanweisungen

Comirnaty Original/Omicron BA.1 sollte vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

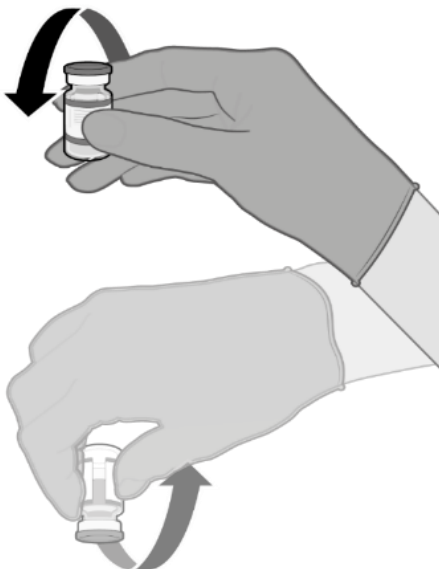
| ÜBERPRÜFUNG DER DURCHSTECHFLASCHE VON COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN) | |
|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none">• Vergewissern Sie sich, dass die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe und einen grauen Rand um das Etikett hat und der Produktname Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 Mikrogramm)/Dosis Injektionsdispersion ist.• Wenn die Durchstechflasche eine graue Kunststoffkappe und einen grauen Rand um das Etikett hat und der Produktname Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Injektionsdispersion ist, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diesen Impfstoff.• Wenn die Durchstechflasche eine violette Kunststoffkappe hat, beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion.• Wenn die Durchstechflasche eine 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 ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MIKROGRAMM)/DOSIS INJEKTIONSDISPERSION (AB 12 JAHREN)



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

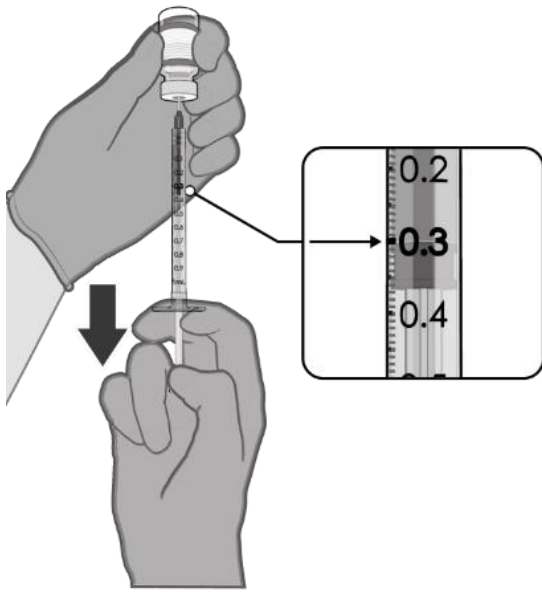
- Wenn die Mehrdosendurchstechflasche gefroren gelagert wird, muss sie vor Gebrauch aufgetaut werden. Die gefrorenen Durchstechflaschen sollten zum Auftauen in eine Umgebung von 2 °C bis 8 °C gebracht werden; eine Packung mit 10 Durchstechflaschen kann 6 Stunden zum Auftauen benötigen. Stellen Sie sicher, 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 bis zu 10 Wochen bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden; aber nicht länger als das aufgedruckte Verfalldatum (verwendbar bis/EXP).
- Alternativ können einzelne gefrorene Durchstechflaschen 30 Minuten lang bei Temperaturen bis zu 30 °C aufgetaut werden.
- Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 12 Stunden bei Temperaturen bis 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 ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 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 Original/Omicron BA.1.

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.
- Notieren Sie das neue Datum und die Uhrzeit auf der Durchstechflasche. Entsorgen Sie nicht verwendeten Impfstoff 12 Stunden nach dem ersten Anstechen.

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/1/20/1528/006

EU/1/20/1528/007

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

12. September 2022

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