▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Comirnaty koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hætteglas, som skal fortyndes inden brug.

Et hætteglas (0,45 ml) indeholder 6 doser af 0,3 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

1 dosis (0,3 ml) indeholder 30 mikrogram COVID-19 mRNA-vaccine (indkapslet i lipid-nanopartikler).

Enkeltstrenget, 5'-*capped messenger* RNA (mRNA), produceret ved hjælp af en cellefri *in vitro*-transkription fra de korresponderende dna-skabeloner, som koder for det virale *spike* (S)-protein i SARS-CoV-2.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion (koncentrat, sterilt).
Vaccinen er en hvid til off-white frossen dispersion (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2-virus hos personer i alderen 12 år og ældre.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer i alderen 12 år og ældre
Comirnaty administreres intramuskulært efter fortynding, i et forløb med 2 doser (hver på 0,3 ml). Det anbefales at administrere den anden dosis 3 uger efter den første dosis (se pkt. 4.4 og 5.1).

Der foreligger ingen data om, hvorvidt Comirnaty kan udskiftes med andre COVID-19-vacciner, for at gennemføre vaccinationsforløbet. Personer, som har fået 1 dosis Comirnaty, skal have en yderligere dosis af Comirnaty for at gennemføre vaccinationsforløbet.

Pædiatrisk population

Comirnatys sikkerhed og virkning hos pædiatriske deltagere under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger begrænsede data.

Ældre population
Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty 6 doser af 0,3 ml vaccine. For at udtrække 6 doser fra et enkelt hætteglas, skal der anvendes sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen. Kombinationen af sprøjter og kanyler med et lille død-volumen skal have et død-volumen på ikke over 35 mikroliter. Hvis der anvendes standardsprøjter og –kanyler, er der muligvis ikke tilstrækkeligt volumen til at udtrække den 6. dosis fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,3 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,3 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Det foretrukne sted er i deltamusklen på overarmen.

Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i den samme sprøjte.

For sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner vedrørende optøning, håndtering og bortskaffelse af vaccinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhed og anafylaksi
Der er observeret hændelser med anafylaksi. Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Der anbefales nøje overvågning i mindst 15 minutter efter vaccination. Der må ikke gives endnu en dosis af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter den første dosis af Comirnaty.

Angstrelaterede reaktioner
Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner, kan opstå i forbindelse med vaccinationen som et psykogent respons på injektionen med en kanyle. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelsesskade.

Samtidig sygdom
Vaccinationen skal udskydes hos personer, som lider af en akut svær febersygdom eller akut infektion. Tilstedeværelsen af en mindre infektion og/eller lav feber bør ikke forsinke vaccinationen.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser
Som for andre intramuskulære injektioner, skal vaccinen gives med forsigtighed til personer, som får antikoagulerende behandling eller som har trombocytopeni eller en koagulationsforstyrrelse (såsom hæmofili), da der kan opstå blødning eller blå mærker efter en intramuskulær injektion hos disse personer.

Immunkompromitterede personer
Vaccinens virkning, sikkerhed og immunogenicitet er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnatys virkning kan være lavere hos immunsupprimerede personer.

Beskyttelsesvarighed
Beskyttelsesvarigheden, som vaccinen vil give, er ukendt, da dette stadig er ved at blive klarlagt i igangværende kliniske studier.

Begrænsninger i vaccinens virkning
Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter den anden dosis af vaccinen.

Hjælpestoffer

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset erfaring med anvendelse af Comirnaty til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Det bør kun overvejes at administrere Comirnaty under graviditeten, hvis de potentielle fordele opvejer alle potentielle risici for moderen og fosteret.

Amning

Det er ukendt, om Comirnaty udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Comirnaty påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af virkningerne nævnt i pkt. 4.8 kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Comirnatys sikkerhed blev evalueret hos deltagere i alderen 12 år og ældre, i 2 kliniske studier, der inkluderede 22.875 deltagere (bestående af 21.744 deltagere i alderen 16 år og ældre, og 1.131 unge i alderen 12 til 15 år), som fik mindst en dosis Comirnaty.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos unge i alderen 12 til 15 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre.

Deltagere i alderen 16 år og ældre
I studie 2 fik i alt 21.720 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst 1 dosis Comirnaty, og i alt 21.728 deltagere i alderen 16 år og ældre fik placebo (herunder 138 og 145 unge i alderen 16 og 17 år i grupperne med hhv. vaccine og placebo). I alt 20.519 deltagere i alderen 16 år eller ældre fik 2 doser af Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 blev i alt 19.067 (9.531 Comirnaty og 9.536 placebo) deltagere i alderen 16 år eller ældre evalueret for sikkerhed i mindst 2 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Det omfattede i alt 10.727 deltagere (5.350 Comirnaty og 5.377 placebo) i alderen 16 til 55 år, og i alt 8.340 deltagere (4.181 Comirnaty og 4.159 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi og kulderystelser (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hævelse på injektionsstedet (> 10 %), og de var normalt lette til moderate i intensitet, og forsvandt inden for et par dage efter vaccinationen. En lidt lavere hyppighed af reaktogenicitetshændelser var forbundet med højere alder.

Sikkerhedsprofilen hos 545 deltagere i alderen 16 år og ældre, der fik Comirnaty, og var seropositive for SARS-CoV-2 ved *baseline*, var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for den generelle population.

Unge i alderen 12 til 15 år
I en analyse af studie 2, baseret på data op til afskæringsdatoen den 13. marts 2021, var 2.260 unge (1.131 Comirnaty og 1.129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1.308 unge (660 Comirnaty og 648 placebo) blevet fulgt i mindst 2 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Sikkerhedsevalueringen i studie 2 er stadig i gang.

De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 12 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier:

Meget almindelig (≥ 1/10),
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10),
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100),
Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000),

Meget sjælden (< 1/10.000),
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty samt fra erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)
Blod og lymfesystem			Lymfadenopati		
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria,[a] angioødem[a])		Anafylaksi
Psykiske forstyrrelser			Insomni		
Nervesystemet	Hovedpine			Akut perifer ansigts-lammelse[b]	
Mave-tarm-kanalen	Diarré[c]	Kvalme, Opkastning[c]			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, Myalgi		Ekstremitets-smerter[d]		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på injektionsstedet, Træthed, Kulderystelser, Pyreksi[e], Hævelse på injektionsstedet	Rødme på injektionsstedet	Utilpashed, Pruritus på injektionsstedet		

a. Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var Sjælden.
b. I løbet af sikkerhedsopfølgningsperioden i kliniske studier er der indtil den 14. november 2020 blevet indberettet akut perifer ansigtslammelse (eller parese) hos fire deltagere i gruppen, der fik COVID-19 mRNA-vaccinen. Ansigtslammelse (parese) debuterede på dag 37 efter dosis 1 (deltageren fik ikke dosis 2), og på dag 3, 9 og 48 efter dosis 2. Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde af akut perifer ansigtslammelse (eller parese) i placebogruppen.
c. Bivirkning bestemt efter markedsføring.
d. Henviser til den vaccinerede arm.
e. Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V, og inkludere batch-/lotnummer, hvis det er tilgængeligt.

4.9 Overdosering

Data for overdosering er tilgængelige fra 52 studiedeltagere, som var inkluderet i et klinisk studie, hvor de som følge af en fejl i fortyndingen fik 58 mikrogram Comirnaty. Vaccinemodtagerne indberettede ikke en stigning i reaktogenicitet eller bivirkninger.

I tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge vitale funktioner og evt. give symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: vacciner, andre virale vacciner, ATC-kode: J07BX03

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodificerede *messenger* RNA i Comirnaty er formuleret i lipid-nanopartikler, hvilket gør det muligt for værtscellerne at optage ikke-replikerende RNA, således at en forbigående ekspression af SARS-CoV-2-S-antigenet kan afstedkommes. mRNA koder for membranforankret S (*spike* antigen) i fuld længde, med to punktmutationer indeni den centrale helix. Mutation af disse to aminosyrer til prolin låser S i en optimal antigen-prefusionskonformation. Vaccinen udløser både neutraliserende antistoffer og et cellulært immunrespons mod *spike* (S)-antigenet, hvilket kan bidrage til at beskytte mod COVID-19.

Virkning

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatsfindende, multicenter virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til og med 15 år, 16 år til og med 55 år, eller 56 år og ældre, med mindst 40 % af deltagerne i gruppen ≥ 56 år. Studiet udelukkede deltagere, som var immunkompromitterede, samt deltagere med tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19. Deltagere med allerede eksisterende stabil sygdom, defineret som en sygdom, der ikke krævede en signifikant ændring i behandling, eller indlæggelse for forværret sygdom i løbet af de 6 uger før inklusion, blev inkluderet, ligesom deltagere med kendt stabil infektion med human immundefektvirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) eller hepatitis B-virus (HBV) også blev inkluderet.

Virkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre
I fase 2/3-delen af studie 2, baseret på data indsamlet til og med den 14. november 2020, blev ca. 44.000 deltagere randomiseret ligeligt, og de skulle have 2 doser COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo, med 21 dages mellemrum. Virkningsanalyserne omfattede deltagere, som fik den anden vaccination inden for 19 til 42 dage efter deres første vaccination. Størstedelen (93,1 %) af modtagerne af vaccinen fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1. Det er planlagt, at deltagerne følges i op til 24 måneder efter dosis 2, for vurderinger af sikkerhed og virkning mod COVID-19. I det kliniske studie var det et krav, at deltagerne skulle have et interval på mindst 14 dage før og efter administration af en influenzavaccine, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine. I det kliniske studie var det et krav, at deltagerne skulle have et interval på mindst 60 dage før eller efter de fik blod-/plasmapræparater eller immunglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine, og de måtte ikke få dem på noget tidspunkt i studiet.

Populationen for analyse af det primære virkningsendepunkt omfattede 36.621 deltagere i alderen 12 år og ældre (18.242 i gruppen med COVID-19 mRNA-vaccine, og 18.379 i placebogruppen), som ikke havde evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2 til og med 7 dage efter den anden dosis. Desuden var 134 deltagere i alderen fra 16 til 17 år (66 i gruppen med COVID-19 mRNA-vaccinen og 68 i placebogruppen), og 1.616 deltagere var i alderen 75 år og ældre (804 i gruppen med COVID-19-vaccine, og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære virkningsanalyse var deltagerne blevet fulgt for symptomatisk COVID-19 i 2.214 personår i alt for gruppen med COVID-19 mRNA-vaccinen, og i 2.222 personår i alt i placebogruppen.

Der var ingen betydningsfulde kliniske forskelle i den samlede virkning af vaccinen hos deltagere med risiko for svær COVID-19, herunder deltagere med en eller flere komorbiditeter, der øger risikoen for svær COVID-19 (f.eks. astma, *Body Mass Index* (BMI) ≥ 30 kg/m^2, kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinens virkning er vist i tabel 2.

Tabel 2: Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for infektion inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage)

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
Undergruppe	**COVID-19 mRNA-vaccine N[a] = 18.198 Tilfælde n1[b] Overvågningstid[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18.325 Tilfælde n1[b] Overvågningstid[c] (n2[d])**	**Vaccinevirkning % (95 % CI)[e]**
Alle deltagere	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 til 64 år	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 år og ældre	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 til 74 år	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 år og ældre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction,* RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 [*Definition af tilfælde: (mindst 1 af) feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré eller opkastning.]

* Deltagerne uden serologisk eller virologisk evidens (inden 7 dage efter de fik den sidste dosis) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved nukleinsyre-amplifikationstests (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og som havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2 blev inkluderet i analysen.

a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
c. Total overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
e. Konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virkningen af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 89,6 % til 97,6 %) hos deltagere i alderen 16 år og ældre, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste undergruppeanalyser af det primære virkningsendepunkt sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år
I en analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1.005 deltagere, som fik vaccinen, og i 16 tilfælde ud af 978, som fik placebo. Virkningspunktestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 75,3; 100,0). Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1.119, som fik vaccinen, og i 18 tilfælde hos 1.110 deltagere som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

I studie 2 blev der udført en analyse af SARS-CoV-2-neutraliserende titre 1 måned efter dosis 2 i en tilfældigt udvalgt undergruppe af deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der sammenlignede responset hos unge i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltagere i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellem geometriske gennemsnitstitre (*geometric mean titres,* GMT) i aldersgruppen fra 12 til 15 år, og aldersgruppen fra 16 til 25 år, var 1,76, med et 2-sidet 95 % CI på 1,47 til 2,10. Derfor blev non-inferioritetskriteriet på 1,5 gange opfyldt, da den lavere grænse af det 2-sidede 95 % CI for det geometriske gennemsnitsforhold [GMR] var > 0,67.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Comirnaty i den pædiatriske population til forebyggelse af COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Generel toksicitet

Rotter, som fik administreret Comirnaty intramuskulært (og fik 3 fulde humane doser én gang ugentligt, hvilket genererede relativt højere niveauer hos rotter som følge af legemsvægtforskelle) viste ødem og erytem på injektionsstedet og et øget antal hvide blodlegemer (herunder basofiler og eosinofiler) i overensstemmelse med et inflammatorisk respons, samt vakuolisering af portale hepatocytter uden evidens for leverskade. Alle virkninger var reversible.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Der er hverken blevet udført genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier. Vaccinens komponenter (lipider og mRNA) forventes ikke at have genotoksisk potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Reproduktions- og udviklingstoksicitet blev undersøgt hos rotter i et kombineret fertilitets- og udviklingstoksicitetsforsøg, hvor hunrotter fik administreret intramuskulært Comirnaty inden parring og under gestation (og fik 4 fulde humane doser, hvilket dannede relativt højere niveauer hos rotter som følge af legemsvægtforskelle, over perioden fra dag 21 før parring til gestationsdag 20).

SARS-CoV-2 neutraliserende antistofrespons var til stede hos moderdyrene fra før parring til slutningen af forsøget på postnatal dag 21, samt hos fostre og afkom. Der var ingen vaccinerelaterede virkninger på fertiliteten hos hunner, drægtighed eller embryo-føtal udvikling eller afkommets udvikling. Der foreligger ingen Comirnaty-data for placental overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

((4-hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)
2-[(polyethylenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC)
Cholesterol
Kaliumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Dinatriumphosphatdihydrat
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas
6 måneder ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C
Inden for den 6 måneders opbevaringstid kan uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra -25 °C til -15 °C i en enkelt periode på op til 2 uger, og kan sættes tilbage på opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Optøede hætteglas
1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C
Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C kan op til 12 timer anvendes på transport.
Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 2 timer ved temperaturer på op til 30 °C.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving efter fjernelse fra opbevaring på frost
Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til:
- 24 timer, når det opbevares ved temperaturer fra -3 °C til 2 °C
- i alt 4 timer, når det opbevares ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C. Dette inkluderer de 2 timer ved op til 30 °C, som er beskrevet ovenfor

Disse oplysninger er kun tiltænkt som vejledning til sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Overførsler af frosne hætteglas opbevaret ved ultralave temperaturer (< -60 °C)
- Bakker med hætteglas med lukket låg, indeholdende 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost ved ultralave temperaturer (< -60 °C) kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 5 minutter.
- Bakker med hætteglas med åbent låg, eller bakker indeholdende færre end 195 hætteglas, som

fjernes fra opbevaring på frost ved ultralave temperaturer (< -60 °C) kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 3 minutter.
- Efter bakkerne med hætteglas sættes tilbage på frost efter eksponering for temperaturer på op til 25 °C, skal de blive på frost i mindst 2 timer, inden de igen kan fjernes.

Overførsler af frosne hætteglas opbevaret ved temperaturer fra -25 °C til -15 °C
- Bakker med hætteglas med lukket låg, indeholdende 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost (-25 °C til -15 °C), kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 3 minutter.
- Bakker med hætteglas med åbent låg, eller bakker indeholdende færre end 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost (-25 °C til -15 °C), kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 1 minut.

Når et hætteglas er fjernet fra bakken med hætteglas, skal det optøs til brug.

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug, herunder ved transport, i 6 timer ved temperaturer fra 2 ºC til 30 ºC efter fortynding i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering, skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke straks anvendes, er opbevaringstiderne og forholdene under anvendelse brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares nedfrosset ved -90 °C til -60 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Under opbevaringen skal eksponeringen for lys i lokalet minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultraviolet lys skal undgås.
Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Opbevaringsforhold efter optøning og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et flip-off plasticlåg med aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder 6 doser, se pkt. 6.6.

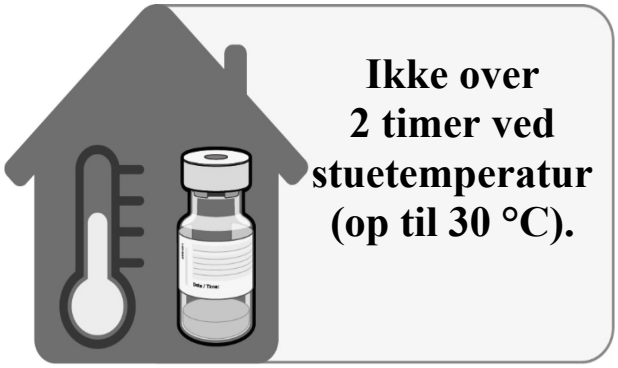
Pakningsstørrelse: 195 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger

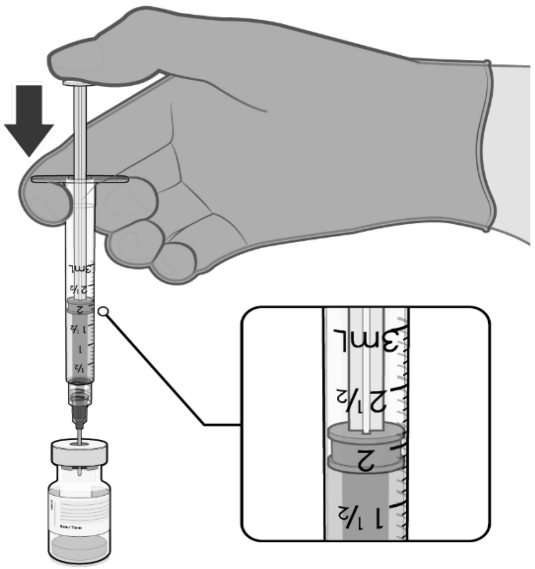
Comirnaty skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den tilberedte dispersion.

OPTØNING INDEN FORTYNDING



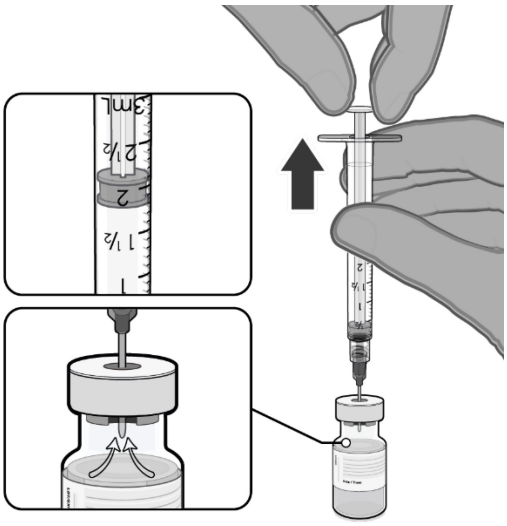
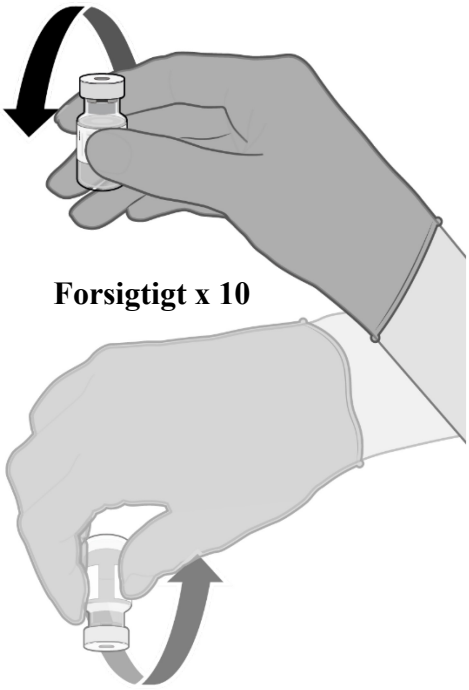
- Flerdosis-hætteglasset opbevares nedfrosset og skal optøs før fortynding. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 3 timer at tø en pakning med 195 hætteglas op. Nedfrosne hætteglas kan også optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C til umiddelbar anvendelse.
- Det uåbnede hætteglas kan opbevares i op til 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C kan op til 12 timer anvendes på transport.
- Lad det optøede hætteglas opnå stuetemperatur og vend det forsigtigt rundt 10 gange før fortynding. Må ikke omrystes.
- Før fortynding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige amorfe partikler.

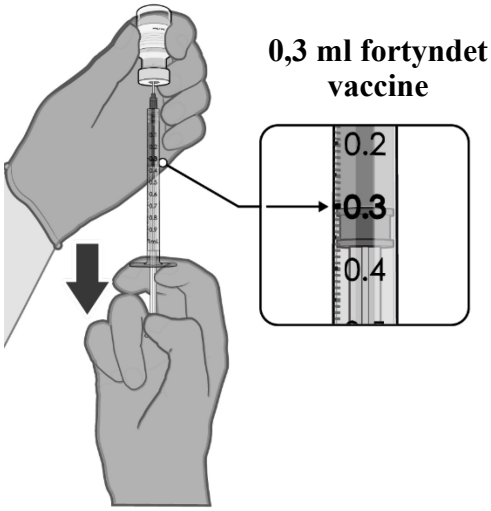
FORTYNDING



1,8 ml 0,9 % natriumchlorid-injektionsvæske

- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med 1,8 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, ved hjælp af en kanyle på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.

 **Træk stemplet tilbage til 1,8 ml for at fjerne luft fra hætteglasset.**	• Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,8 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
 **Forsigtigt x 10**	• Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes. • Den fortyndede vaccine skal være en off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.

 Den relevante dato og tidspunkt registreres. **Anvendes inden for 6 timer efter fortynding.**	• De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante dato og tidspunkt. • Efter fortynding skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 ºC til 30 ºC og anvendes inden for 6 timer inklusive transporttid. • Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis opbevaret i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at opnå stuetemperatur inden brug.
FORBEREDELSE AF ENKELTE 0,3 ml DOSER AF COMIRNATY	
	• Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,25 ml, hvoraf 6 doser af 0,3 ml kan udtrækkes. • Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug. • Udtræk 0,3 ml Comirnaty. Der skal anvendes sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen for at udtrække 6 doser fra et enkelt hætteglas. Kombinationen af sprøjter og kanyler med et lille død-volumen skal have et død-volumen på ikke over 35 mikroliter. Hvis der anvendes standardsprøjter og –kanyler, er der muligvis ikke tilstrækkeligt volumen til at udtrække den 6. dosis fra et enkelt hætteglas. • Hver dosis skal indeholde 0,3 ml vaccine. • Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,3 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres. • Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 6 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. maj 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.