

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty concentraat voor dispersie voor injectie  
COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon voor meervoudige dosering en de inhoud moet vóór gebruik worden verdund.

Eén injectieflacon (0,45 ml) bevat na verdunning 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

1 dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram COVID-19-mRNA-vaccin (ingebed in lipidenanodeeltjes).

Enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro* transcriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor dispersie voor injectie (steriel concentraat).  
Het vaccin is een witte tot gebroken witte, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 16 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus.

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Personen van 16 jaar en ouder*

Na verdunning wordt Comirnaty intramusculair toegediend als een kuur van 2 doses (van elk 0,3 ml). Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de onderlinge verwisselbaarheid van Comirnaty met andere COVID-19-vaccins om de vaccinatiekuur te voltooien. Personen die 1 dosis Comirnaty hebben gekregen, moeten een tweede dosis Comirnaty krijgen om de vaccinatiekuur te voltooien.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Comirnaty bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar.

### *Oudere patiënten*

Bij oudere personen  $\geq 65$  jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

### Wijze van toediening

Comirnaty moet na verdunding intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunding bevatten de injectieflacons van Comirnaty zes vaccindoses van 0,3 ml. Om zes doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De combinatie van spuit en naald met een kleine dode ruimte moet een dode ruimte hebben van ten hoogste 35 microliter. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

De plaats is bij voorkeur de deltapier van de bovenarm.

Het vaccin mag niet intravasculair, subcutaan of intradermaal worden toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde spuit gemengd worden met andere vaccins of geneesmiddelen.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over ontdooien, hanteren en verwijderen van het vaccin, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Algemene aanbevelingen

##### *Overgevoeligheid en anafylaxie*

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld. Medisch toezicht en een gepaste medische behandeling moeten altijd onmiddellijk beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is een nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Een tweede dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na de eerste dosis Comirnaty.

##### *Angstgerelateerde reacties*

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen zich in verband met vaccinatie voordoen als psychogene respons op de naaldprik. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

### *Gelijktijdige ziekte*

Bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of een acute infectie, moet de vaccinatie worden uitgesteld. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts hoeft de vaccinatie niet worden uitgesteld.

### *Trombocytopenie en stollingsstoornissen*

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin bij personen die met anticoagulantia worden behandeld of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat zich bij deze personen een bloeding of blauwe plek kan voordoen na een intramusculaire toediening.

### *Immuungecompromitteerde personen*

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

### *Duur van de bescherming*

De duur van de bescherming die het vaccin biedt is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

### *Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin*

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun tweede dosis van het vaccin volledig beschermd.

### Hulpstoffen

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty met andere vaccins uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Comirnaty bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Toediening van Comirnaty tijdens de zwangerschap mag uitsluitend worden overwogen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen eventuele potentiële risico's voor de moeder en de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Comirnaty in de moedermelk wordt uitgescheiden.

## Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Comirnaty heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty werd geëvalueerd bij deelnemers van 16 jaar en ouder in 2 klinische onderzoeken waarin 21.744 deelnemers werden opgenomen die ten minste één dosis Comirnaty hebben gekregen.

In onderzoek 2 kregen in totaal 21.720 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty en kregen in totaal 21.728 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2 werd bij in totaal 19.067 (9.531 Comirnaty en 9.536 placebo) deelnemers van 16 jaar of ouder gedurende ten minste 2 maanden na de tweede dosis Comirnaty de veiligheid geëvalueerd. Deze analyse omvatte in totaal 10.727 (5.350 Comirnaty en 5.377 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 8.340 (4.181 Comirnaty en 4.159 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie en koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

#### Lijst van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentie categorieën:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ),  
vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),  
zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),  
zeer zelden ( $< 1/10.000$ ),  
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen van Comirnaty in klinische onderzoeken**

Stelsel/ orgaanklasse	ZeervaaK (≥1/10)	VaaK (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Lymfadenopathie		
Immuunsysteem- aandoeningen					Anafylaxie; overgevoeligheid
Psychische stoornissen			Insomnia		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn			Acute perifere gelaatsparalyse <sup>†</sup>	
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Nausea			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie; myalgie		Pijn in extremiten		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Injectie- plaatspijn; vermoeid- heid; koude rillingen; pyrexie*; zwellings- van injectie- plaats	Injectie- plaats- roodheid	Malaise; injectieplaats- pruritus		

\* Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de 2<sup>e</sup> dosis.

† Gedurende de gehele follow-upperiode voor de veiligheid tot heden is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.

Het veiligheidsprofiel bij 545 proefpersonen die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) en het batchnummer/lotnummer te vermelden, indien beschikbaar.

#### **4.9 Overdosering**

Gegevens over overdosering zijn beschikbaar van 52 deelnemers die in het klinische onderzoek waren opgenomen en die door een fout in de verdunning 58 microgram Comirnaty toegediend kregen. De gevaccineerden meldden geen toename van reactogeniciteit of bijwerkingen.

In geval van overdosering moeten de vitale functies worden gemonitord en wordt een mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, andere virale vaccins, ATC-code: J07BX03

#### Werkingsmechanisme

Het nucleoside-gemodificeerde boodschapper-RNA in Comirnaty is geformuleerd in lipidenanodeeltjes, waardoor afgifte van het niet-replicerende RNA in gastcellen mogelijk is om het S-antigeen van SARS-CoV-2 tot transiënte expressie te brengen. Het mRNA codeert voor het in de membraan verankerde S-eiwit over de volledige lengte met tweepuntsmutaties binnen de centrale helix. Mutatie van deze twee aminozuren tot proline vergrendelt het antigeen S in een prefusie-conformatie die nodig is om een juiste immuunrespons op te wekken. Het vaccin leidt tot zowel neutraliserende antistoffen als cellulaire immuunresponsen op het spike-(S)-antigeen, wat mogelijk bijdraagt tot de bescherming tegen COVID-19.

#### Werkzaamheid

Onderzoek 2 is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd, dosisbepalend fase 1/2/3-onderzoek naar de werkzaamheid, met selectie van een kandidaat-vaccin, bij deelnemers van 12 jaar en ouder. De randomisatie werd volgens leeftijd gestratificeerd: 12 tot en met 15 jaar oud, 16 tot en met 55 jaar oud of 56 jaar en ouder, waarbij ten minste 40% van de deelnemers in de groep van  $\geq 56$  jaar werd ingedeeld. Deelnemers werden uitgesloten van het onderzoek als ze immuungecompromitteerd waren en als ze eerder een klinische of microbiologische diagnose van COVID-19 hadden. Deelnemers met een reeds bestaande, stabiele ziekte, gedefinieerd als een ziekte waarvoor geen wijziging van de therapie of ziekenhuisopname vanwege verergering van de ziekte tijdens de 6 weken voorafgaand aan de inschrijving noodzakelijk was, werden opgenomen in het onderzoek evenals deelnemers met een bekende, stabiele infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV). Op het moment van de analyse van onderzoek 2 werd de gepresenteerde informatie gebaseerd op deelnemers van 16 jaar en ouder.

#### Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder

In het fase 2/3-deel werden ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen met een tussenperiode van 21 dagen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasma-producten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep

met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

### Werkzaamheid tegen COVID-19

Op het moment van de analyse van de primaire werkzaamheid waren de deelnemers voor symptomatische COVID-19 gevolgd gedurende in totaal 2.214 persoonsjaren voor het COVID-19-mRNA-vaccin en in totaal 2.222 persoonsjaren in de placebogroep.

Er waren geen betekenisvolle klinische verschillen in de algemene werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers die risico liepen op een ernstige vorm van COVID-19, waaronder deelnemers met 1 of meer comorbiditeiten die het risico op een ernstige vorm van COVID-19 verhogen (bijvoorbeeld astma, *body mass index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, chronische longziekte, diabetes mellitus, hypertensie).

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 2.

**Tabel 2: Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)**

<b>Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*</b>			
<b>Subgroep</b>	<b>COVID-19-mRNA-vaccin N<sup>a</sup> = 18.198 Gevallen n<sup>1</sup><sup>b</sup> Bewakingsperiode<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18.325 Gevallen n<sup>1</sup><sup>b</sup> Bewakingsperiode<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)<sup>f</sup></b>
Alle proefpersonen <sup>e</sup>	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (\*Definitie van casus: [ten minste 1 van] koorts, nieuwe of toegenomen hoest, nieuwe of toegenomen kortademigheid, koude rillingen, nieuwe of toegenomen spierpijn, nieuw verlies van smaakzin of reukzin, keelpijn, diarree of braken.)

\* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van nucleïnezuuramplificatietests [NAAT] [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.

- N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
- n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
- Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle proefpersonen binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
- n2 = aantal proefpersonen die risico lopen op het eindpunt.
- Er werden geen bevestigde gevallen geïdentificeerd bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar oud.
- Het betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multiplicitéit.



In de tweede primaire analyse was de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 94,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval van 89,9% tot 97,3%) bij deelnemers van 16 jaar en ouder met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Subgroepanalyses van het primaire werkzaamheidseindpunt duiden bovendien op vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst en deelnemers met medische comorbiditeiten die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Comirnaty bij pediatriese patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

### Algemene toxiciteit

Ratten die Comirnaty intramusculair toegediend kregen (ze kregen eenmaal per week 3 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht), vertoonden licht injectieplaatsoedeem en -erytheem en toenames van witte bloedcellen (waaronder basofielen en eosinofielen), wat overeenstemde met een ontstekingsreactie, alsook vacuolisatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverletsel. Alle effecten waren omkeerbaar.

### Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd. De componenten van het vaccin (lipiden en mRNA) hebben naar verwachting geen genotoxisch potentieel.

### Reproductietoxiciteit

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn onderzocht bij ratten in een gecombineerd onderzoek naar de vruchtbaarheid en ontwikkelingstoxiciteit, waarbij vrouwtjesratten Comirnaty intramusculair toegediend kregen voorafgaand aan het paren en tijdens de dracht (ze kregen 4 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht, waarbij de periode liep van dag 21 voorafgaand aan het paren tot dag 20 van de dracht). Neutraliserende antistofresponsen op SARS-CoV-2 waren aanwezig bij de moederdieren van vóór het paren tot het einde van het onderzoek op dag 21 na de geboorte, evenals bij foetussen en nakomelingen. Er waren geen vaccingerelateerde effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, de dracht of de ontwikkeling van embryo/foetus of nakomelingen. Er zijn geen gegevens van Comirnaty

beschikbaar met betrekking tot de overdracht van het vaccin via de placenta of de uitscheiding in de moedermelk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoaat) (ALC-0315)

2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)

Cholesterol

Kaliumchloride

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Natriumchloride

Dinatriumfosfaatdihydraat

Sucrose

Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon

6 maanden bij -90 °C tot -60 °C.

Nadat het ongeopende vaccin uit de vriezer is genomen, kan het vóór gebruik maximaal 5 dagen bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Binnen deze houdbaarheid van 5 dagen bij 2 °C tot 8 °C mag maximaal 12 uur worden gebruikt voor transport. Vóór gebruik kan het ongeopende vaccin maximaal 2 uur bij temperaturen tot 30 °C worden bewaard.

#### **Wanneer het vaccin ontdooid is, mag het niet opnieuw worden ingevroren.**

#### *Afhandeling van temperatuurafwijkingen na verwijderen uit de vriezer*

Stabiliteitsgegevens duiden erop dat het ongeopende vaccin geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal:

- 24 uur indien bewaard bij temperaturen van -3 °C tot +2 °C
- in totaal 4 uur indien bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C; dit is inclusief de 2 uur tot 30 °C, zoals hierboven vermeld

Deze informatie is uitsluitend bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van een tijdelijke temperatuurafwijking.

#### *Overdracht tussen omgevingen van ultralage temperatuur*

Trays met gesloten deksel die 195 injectieflacons bevatten en die uit diepvriesopslag (< -60 °C) worden genomen, mogen maximaal 5 minuten bij kamertemperatuur (< 25 °C) blijven voor overdracht tussen omgevingen van ultralage temperatuur. Wanneer trays met injectieflacons na blootstelling aan kamertemperatuur opnieuw in diepvriesopslag worden geplaatst, moeten deze gedurende ten minste 2 uur in diepvriesopslag blijven voordat ze daar weer uit kunnen worden gehaald.

## Verdund geneesmiddel

Na verdunning in natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik, inclusief tijdens transport, aangetoond gedurende 6 uur bij 2 °C tot 30 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Wanneer u klaar bent om het vaccin te ontdooien of te gebruiken

- Trays met open deksel die injectieflacons bevatten, of trays met injectieflacons die minder dan 195 injectieflacons bevatten en die uit diepvriesopslag (< -60 °C) worden genomen, kunnen gedurende maximaal 3 minuten bij kamertemperatuur (< 25 °C) blijven om injectieflacons eruit te nemen of voor overdracht tussen omgevingen van ultralage temperatuur.
- Nadat een injectieflacon uit een tray met injectieflacons is genomen, moet die worden ontdooid voor gebruik.
- Wanneer trays met injectieflacons na blootstelling aan kamertemperatuur opnieuw in diepvriesopslag worden geplaatst, moeten deze gedurende ten minste 2 uur in diepvriesopslag blijven voordat ze daar weer uit kunnen worden gehaald.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**


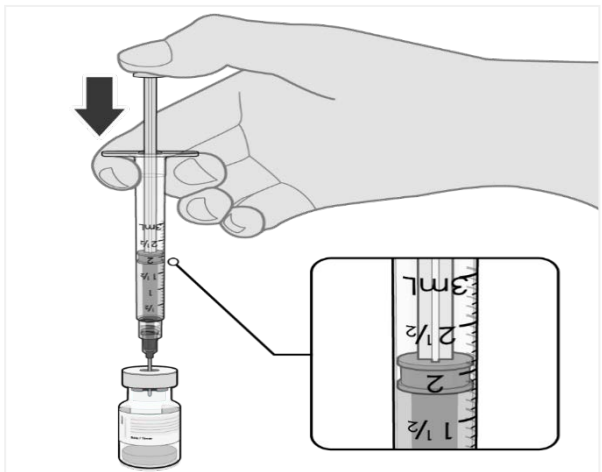
Heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een *flip-off* plastic dop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses; zie rubriek 6.6.

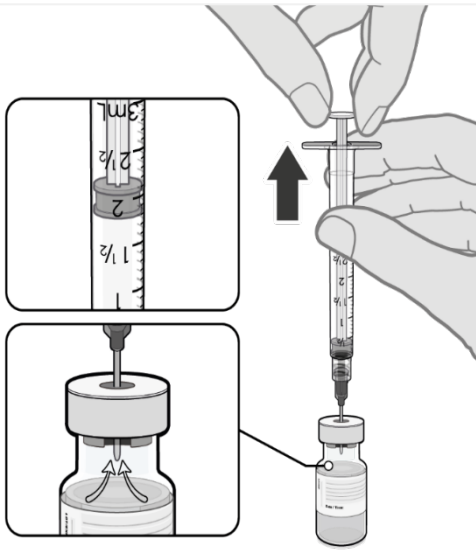
Verpakkingsgrootte: 195 injectieflacons

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Instructies voor hanteren

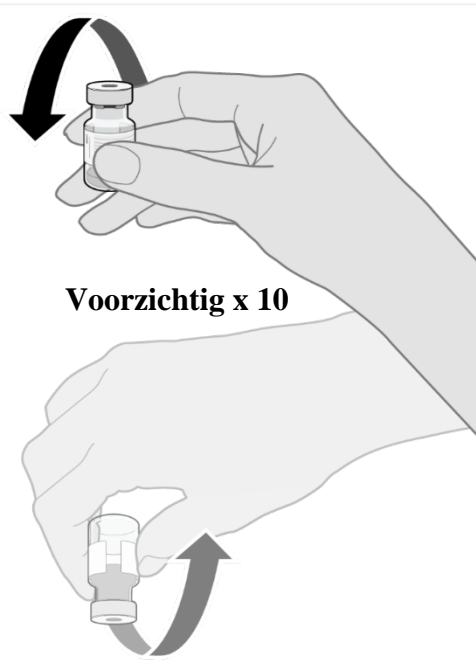
Comirnaty moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

ONTDOOIEN VOORAFGAAND AAN VERDUNNEN	
 <p><b>Niet langer dan 2 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• De injectieflacon voor meervoudige dosering wordt bevroren bewaard en de inhoud moet vóór verdunning worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdoien; het kan 3 uur duren om een verpakking met 195 injectieflacons te ontdoien. Als alternatief kunnen bevroren injectieflacons ook gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid voor onmiddellijk gebruik.</li><li>• Het ongeopende vaccin kan maximaal 5 dagen bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Binnen deze houdbaarheid van 5 dagen bij 2 °C tot 8 °C mag maximaal 12 uur worden gebruikt voor transport.</li><li>• Laat de ontdooidde injectieflacon op kamertemperatuur komen en keer de ontdooidde injectieflacon voorafgaand aan verdunning voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.</li><li>• Vóór verdunning kan de ontdooidde dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.</li></ul>
VERDUNNEN	
 <p><b>1,8 ml 0,9%-natriumchlorideoplossing</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verdun het ontdooidde vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met 1,8 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.</li></ul>



**Trek de zuiger terug tot 1,8 ml om  
lucht uit de injectieflacon te  
verwijderen.**

- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,8 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.



**Voorzichtig x 10**

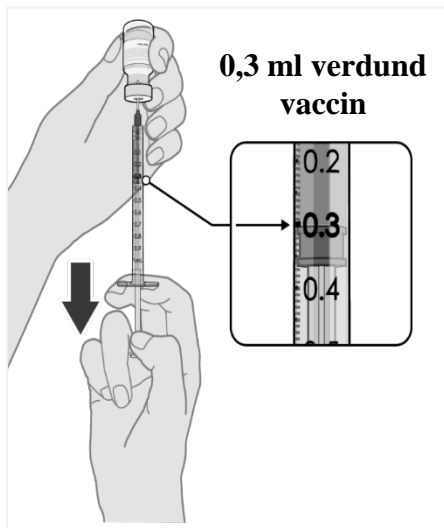
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gooi het verdunde vaccin weg als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.



**Noteer de betreffende datum en het betreffende tijdstip.  
Na verdunning binnen 6 uur gebruiken.**

- Noteer na verdunning op de injectieflacons de betreffende datum en het betreffende tijdstip.
- Bewaar ze na verdunning bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen 6 uur, inclusief alle transporttijd.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

#### **BEREIDEN VAN AFZONDERLIJKE DOSES VAN 0,3 ML COMIRNATY**



- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,25 ml, waaruit 6 doses van 0,3 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch wattenstaafje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,3 ml Comirnaty op. Gebruik spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De combinatie van spuit en naald met een kleine dode ruimte moet een dode ruimte hebben van ten hoogste 35 microliter.

Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.

- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 6 uur na verdunning weg.

## Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1528/001

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.