

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty concentrato per dispersione iniettabile  
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (0,45 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).  
Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 16 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Soggetti di età pari o superiore a 16 anni*

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non sono disponibili dati sull'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini anti-COVID-19 per completare il ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo di vaccinazione.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Comirnaty nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni non sono state ancora stabilite. I dati disponibili sono limitati.

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età  $\geq 65$  anni.

### Modo di somministrazione

Comirnaty deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono sei dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre sei dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione. L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Raccomandazioni generali

#### *Ipersensibilità e anafilassi*

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

#### *Reazioni correlate all'ansia*

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

#### *Malattia concomitante*

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

#### *Trombocitopenia e disturbi della coagulazione*

Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

#### *Soggetti immunocompromessi*

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

#### *Durata della protezione*

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

#### *Limitazioni dell'efficacia del vaccino*

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

#### Eccipienti

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

## Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Comirnaty non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 16 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 21.744 partecipanti i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Nello Studio 2, un totale di 21.720 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 21.728 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, la sicurezza è stata valutata in un totale di 19.067 partecipanti (9.531 trattati con Comirnaty e 9.536 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, per almeno 2 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Erano inclusi un totale di 10.727 partecipanti (5.350 trattati con Comirnaty e 5.377 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 8.340 partecipanti (4.181 trattati con Comirnaty e 4.159 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia e brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

#### Tabella delle reazioni avverse riportate negli studi clinici

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

molto comune ( $\geq 1/10$ ),  
comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),  
raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),  
molto raro ( $< 1/10.000$ ),  
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Reazioni avverse riportate negli studi clinici con Comirnaty**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici			Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Paralisi facciale periferica acuta <sup>†</sup>	
Patologie gastrointestinali		Nausea			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia*, tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Malessere, prurito in sede di iniezione		

\* È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose.

<sup>†</sup> Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza a oggi, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti trattati con Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

#### Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

#### Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su partecipanti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età  $\geq 56$  anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV). Al momento dell'analisi dello Studio 2, le informazioni presentate si basavano sui partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

#### Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni

Nella parte di fase 2/3, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo, a distanza di 21 giorni. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima. È previsto il follow-up dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età  $\geq 75$  anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

## Efficacia contro COVID-19

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbidità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

**Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – partecipanti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)**

<b>Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*</b>			
<b>Sottogruppo</b>	<b>Vaccino a mRNA anti-COVID-19</b> <b>N<sup>a</sup> = 18.198</b> <b>casi</b> <b>n1<sup>b</sup></b> <b>Durata della sorveglianza<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo</b> <b>N<sup>a</sup> = 18.325</b> <b>casi</b> <b>n1<sup>b</sup></b> <b>Durata della sorveglianza<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Efficacia del vaccino</b> <b>% (IC al 95%)<sup>f</sup></b>
Tutti i soggetti <sup>e</sup>	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
$\geq 65$ anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
$\geq 75$ anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [\*Definizione di “caso”: (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o aumentata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o aumentato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

\* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i soggetti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

d. n2 = numero di soggetti a rischio per l'endpoint.

e. Non sono stati identificati casi confermati nei partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni.

f. L'intervallo di confidenza (IC) per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

Nella seconda analisi primaria, in confronto al placebo, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nei soggetti con prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto ai soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, è risultata pari al 94,6% (intervallo di credibilità al 95% compreso fra 89,9% e 97,3%) nella fascia d'età  $\geq 16$  anni.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbidità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

#### Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

#### Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

#### Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo



embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

((4-idrossibutil)azanedil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterolo

Potassio cloruro

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Fosfato disodico diidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

6 mesi a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Una volta estratti dal congelatore (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperatura ambiente (<25 °C) per un massimo di 5 minuti per consentire il trasferimento fra ambienti a temperatura ultra-bassa. Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperatura ambiente, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

#### Flaconcino perforato

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Quando si è pronti a scongelare o utilizzare il vaccino

- Una volta estratti dal congelatore ( $<-60^{\circ}\text{C}$ ), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperatura ambiente ( $<25^{\circ}\text{C}$ ) per un massimo di 3 minuti per consentire l'estrazione dei flaconcini o il trasferimento fra ambienti a temperatura ultra-bassa.
- Quando un flaconcino viene estratto dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperatura ambiente, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

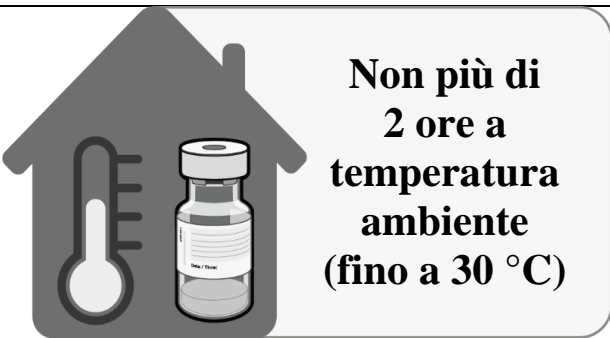
Flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio rimovibile in plastica con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 195 flaconcini.

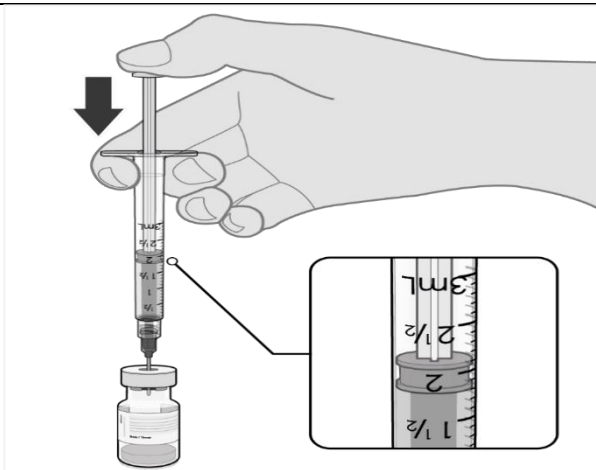
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

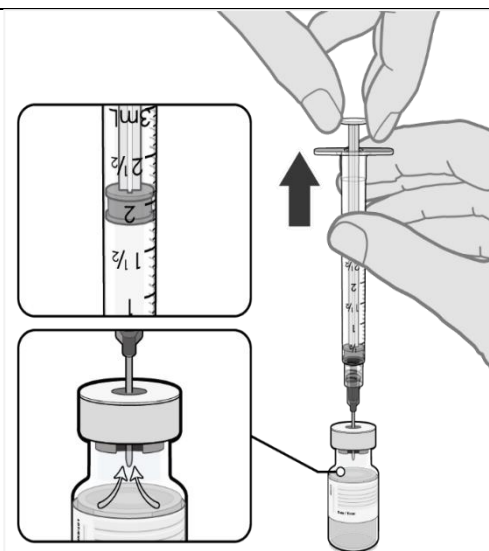
SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE	
 <p><b>Non più di 2 ore a temperatura ambiente (fino a <math>30^{\circ}\text{C}</math>)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra <math>2^{\circ}\text{C}</math> e <math>8^{\circ}\text{C}</math> per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a <math>30^{\circ}\text{C}</math> per l'uso immediato.</li><li>• Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente, quindi capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.</li><li>• Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.</li></ul>

## DILUIZIONE



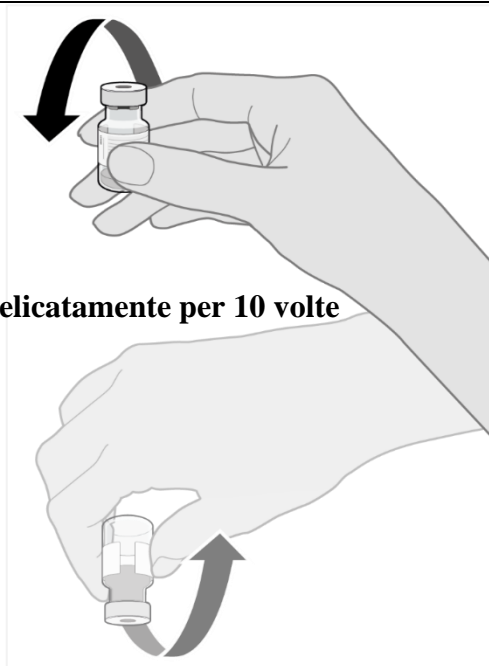
**1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%**

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.

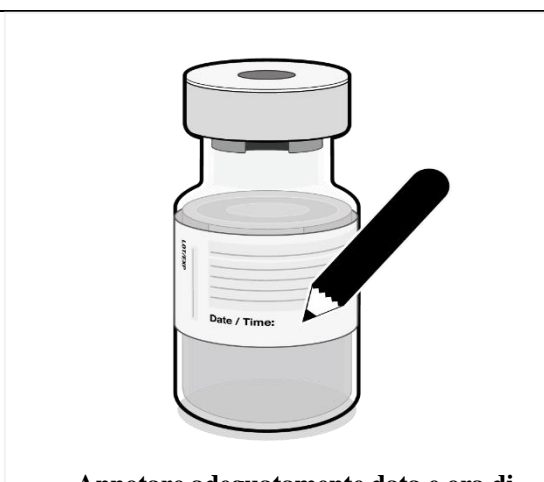


**Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino**

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.

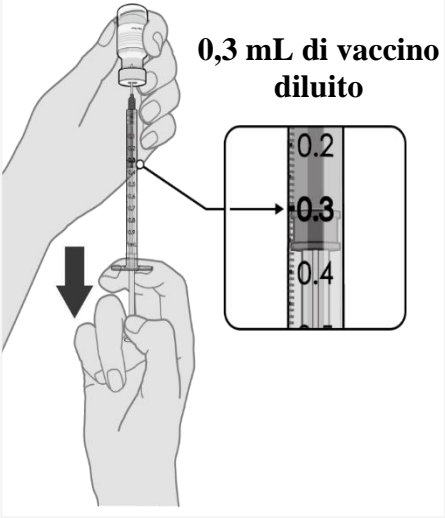


- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, gettare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.  
Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (6 ore dalla diluizione).
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

<b>PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, dai quali è possibile estrarre 6 dosi da 0,3 mL.</li> <li>• Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.</li> <li>• Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.</li> </ul> <p>Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione. L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.</p> <p>In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.</li> <li>• Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.</li> <li>• Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.</li> </ul>

#### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioNTech Manufacturing GmbH  
 An der Goldgrube 12  
 55131 Mainz  
 Germania  
 Tel: +49 6131 90840  
 Fax: +49 6131 9084390  
 info@biontech.de

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1528

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

8 gennaio 2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.