

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ 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 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

Tozinameran er en 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 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 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 som en enkeltdosis på 0,3 ml til personer i alderen 12 år og ældre, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede personer i alderen 12 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty 6 doser a 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 deltamusklens på overarmen.

Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært, subkutan 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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) bryst smerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes 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 deres vaccination.

Hjælpstoffer

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

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan anvendes under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med Comirnaty, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty kan anvendes under amning.

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

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 50\%$), myalgi ($> 40\%$), 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 – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis af 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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($> 90\%$), træthed og hovedpine ($> 70\%$), myalgi og kulderystelser ($> 40\%$), artralgi og pyreksi ($> 20\%$).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi ($> 30\%$), kulderystelser og artralgi ($> 20\%$).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blindede placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter efterfølgende booster-doser

Sikkerheden ved en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 12 år og ældre er bedømt ud fra sikkerhedsdata fra studier af en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 18 år og ældre.

En undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på 1,4 måneder op til en dataafskæringsdato den 11. marts 2022. De hyppigste bivirkninger hos disse deltagere var smerter på injektionsstedet ($> 70\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi og kulderystelser ($> 20\%$) og artralgi ($> 10\%$).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fik 305 voksne i alderen > 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 5 til 12 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder op til en dataafskæringsdato den 16. maj 2022. Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter Comirnaty-boosteren (tredje dosis). De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen > 55 år var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 20 %), myalgi og kulderystelser (> 10 %).

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

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 hyppigheds kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^h
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

a. Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.

b. Hyppigheds-kategorien for urticaria og angioødem var sjælden.

c. 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. Debut var 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.

- d. Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- e. Henviser til den vaccinerede arm.
- f. Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- g. Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- h. De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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. 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 immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccins 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virkingen 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 virkningstestestimer på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 3.

Tabel 3. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgingsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n ¹ ^b Overvågningstid ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n ¹ ^b Overvågningstid ^c (n ² ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 4), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 4. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationsvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;
- Død.

a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.

b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret til overvågningstiden.

d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.

e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.

f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.

g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgningsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre – efter booster-dosis

Effektiviteten af en booster-dosis af Comirnaty blev baseret på en vurdering af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I dette studie blev booster-dosen administreret 5 til 8 måneder (median 7 måneder) efter den anden dosis. I studie 2 viste analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med 1 måned efter den primære serie hos personer i alderen 18 til 55 år, som ikke havde serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion i op til 1 måned efter booster-vaccinationen, non-inferioritet for både geometrisk middelværdi (GMR) og forskel i seroresponsrater. Serorespons for en deltager blev defineret som opnåelse af ≥ 4 -gange stigning i NT50 fra *baseline* (inden den primære serie). Disse analyser er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5. SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- og seroresponsrate sammenligning af 1 måned efter booster-dosis og 1 måned efter den primære serie – deltagere i alderen 18 til 55 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis* – immunogenicitetspopulation evaluerbar for booster-dosis[‡]

	N	1 måned efter booster-dosis (95 % CI)	1 måned efter primær serie (95 % CI)	1 måned efter booster-dosis - 1 måned efter primær serie (97,5 % CI)	Opfyldte non-inferioritetsobjektiver (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer (GMT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4.5 % ^g (1.0 %, 7,9 % ^h)	J ⁱ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; J/N = ja/nej.

[†] SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvendte et fluorescerende *reporter*-virus afledt fra USA_WA1/2020-stammen og virusneutralisering aflæses på Vero-celle monolag. Prøve-NT50 defineres som den reciprokke serumfortynding, hvorved 50 % af virusset neutraliseres.

- * Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (op til 1 måned efter modtagelse af en booster-dosis af Comirnaty) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ og SARS-CoV-2 ikke detekteret med NAAT [næsepodning]) og som havde en negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter booster-dosen blev inkluderet i analysen.
- ± Alle egnede deltagere, som havde fået 2 doser Comirnaty efter indledningsvis randomisering, hvor dosis 2 blev modtaget inden for det prædefinerede vindue (inden for 19 til 42 dage efter dosis 1), fik en booster-dosis af Comirnaty, havde mindst 1 gyldigt og bestemt immunogenicitetsresultat efter booster-dosen fra en blodprøve inden for et passende vindue (inden for 28 til 42 dage efter booster-dosen) og havde ikke nogen andre vigtige protokolafvigelser som vurderet af klinikerne.
 - a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater på begge prøvetidspunkter inden for det specificerede vindue.
 - b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titrenes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - c. GMR'er og 2-sidede 97,5 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i analysens logaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen).
 - d. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for GMR er $> 0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
 - e. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse ved *baseline*, 1 måned efter dosis 2 og 1 måned efter booster-dosen inden for det specificerede vindue. Disse værdier er fællesnævnerne for beregningerne af procent.
 - f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetidspunkt. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearsons metode.
 - g. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (1 måned efter booster-dosis – 1 måned efter dosis 2).
 - h. Justeret WALD 2-sidet CI for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
 - i. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for procentforskellen er $> -10 \%$.

Relativ vaccinevirkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter booster-dosis

En interim virkningsanalyse af studie 4, et placebokontrolleret booster-studie udført hos ca. 10 000 deltagere i alderen 16 år og ældre, som blev rekrutteret fra studie 2, evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde akkumuleret fra mindst 7 dage efter booster-vaccinationen op til en dataafskæringsdato den 5. oktober 2021, hvilket udgør en median på 2,5 måneders opfølgning efter booster. Booster-dosen blev administreret 5 til 13 måneder (median 11 måneder) efter den anden dosis. Vaccinevirkningen af Comirnaty booster-dosen efter den primære serie i forhold til booster-gruppen med placebo, som kun fik den primære serie, blev vurderet.

Informationen om den relative vaccinevirkning for deltagere i alderen 16 år og ældre uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 6. Den relative vaccinevirkning hos deltagere med eller uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 88,5 % til 97,9 %), hvilket var sammenligneligt med virkningen observeret hos deltagere uden evidens for tidligere infektion. Primære COVID-19-tilfælde observeret fra 7 dage efter booster-vaccinationen var 7 primære tilfælde i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfælde i placebo-gruppen.

Tabel 6. Vaccinevirkning – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccinationen – deltagere i alderen 16 år og ældre uden evidens for infektion – evaluerbar virkningspopulation

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-dosis hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	Comirnaty N^a=4 695 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=4 671 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Relativ vaccinevirkning^e % (95 % CI)
Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

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

- a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 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 booster-vaccinationen til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Relativ vaccinevirkning af Comirnaty booster-gruppen i forhold til placebo-gruppen (non-booster).
- f. Tosidet konfidensinterval (CI) for relativ virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

Virkingen af en booster-dosis med Comirnaty (30 mikrog) hos personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dosis) er deduceret fra immunogenicitetsdata fra et uafhængigt åbent, klinisk fase 1/2-studie (NCT04889209) udført af National Institutes of Health (NIH) i USA. I dette studie fik voksne (i alderen fra 19 til 80 år), der havde gennemført den primære vaccination med 2 doser Moderna 100 mikrog (N = 51, gennemsnitsalder 54±17), én dosis Janssen (N = 53, gennemsnitsalder 48±14) eller 2 doser Comirnaty 30 mikrog (N = 50, gennemsnitsalder 50±18) mindst 12 uger inden de indgik i studiet, og som ikke rapporterede om tidligere SARS-CoV-2-infektion, en booster-dosis af Comirnaty (30 mikrog). Boostet med Comirnaty inducerede en stigning i GMR for neutraliserende titre på 36, 12 og 20 gange efter primære doser med hhv. Janssen, Moderna og Comirnaty

Heterolog boosting med Comirnaty blev også evalueret i CoV-BOOST-studiet (EudraCT 2021-002175-19), et randomiseret, kontrolleret, fase 2-multicenterstudie af en tredje dosis booster-vaccination med COVID-19, hvor 107 voksne deltagere (medianalder 71 år, interkvartil-interval fra 54 til 77 år) blev randomiseret mindst 70 dage efter 2 doser af AstraZeneca COVID-19-vaccinen. Efter det primære forløb med AstraZeneca COVID-19-vaccine, steg GMR for pseudovirus (vildtype), neutraliserende antistof NT50 21,6 gange med heterolog Comirnaty-booster (n = 95).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen > 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I en interimanalyse af en undergruppe fra studie 4 (undergruppe E) fik 305 deltagere i alderen > 55 år, som havde gennemført en serie med 3 doser Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 5 til 12 måneder efter de fik dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I undergruppe D [en undergruppe af studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)] fik 325 deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Tabel 7. Resumé af immunogenicitetsdata fra deltagere i C4591031 undergruppe D (kohorte 2 fuldstændigt udvidet sæt) og undergruppe E (udvidet kohorte immunogenicitetsundergruppe), som fik Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dosis) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Dosis/ Tidspunkt for prøvetagning ^a	Undergruppe D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrog		Undergruppe E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrog	
		N ^b	GMT (95 % CI ^d)	N ^b	GMT (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 måned	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 måned	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Seroresponstrate 1 måned efter dosis 4		N^c	n^e (%) (95 % CI^f)	N^c	n^e (%) (95 % CI^f)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 måned	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Mediantiden fra dosis 3 til dosis 4 af Comirnaty 30 mikrog er 4,0 måneder for undergruppe D kohorte 2, og 6,3 måneder for undergruppe E udvidet kohorte.

Bemærk: Undergruppe D fuldstændigt udvidet sæt = kohorte 2 eksklusiv sentinelgruppen, undergruppe E immunogenicitetsundergruppe = en tilfældig prøve på 230 deltagere i hver vaccinegruppe udvalgt fra den udvidede kohorte.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationen) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved studievaccinationsbesøget og 1 måned efter studievaccinationsbesøget, negativt NAAT-resultat [nåsepodning] ved studievaccinationsbesøget og ved ethvert ikke skemalagt besøg inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationsbesøget) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19, blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden studievaccinationen). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på både tidspunktet inden vaccination og det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.

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).

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 placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Natriumhydroxid (til justering af pH værdi)

Hydrogenchlorid (til justering af pH værdi)

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Inden for den 2 årige 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.

Når pakninger med 195 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 3 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C kan op til 48 timer anvendes på transport.

Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 2 timer ved temperaturer på op til 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

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 °C til 30 °C 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,45 ml koncentrat i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et lilla 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 før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **lilla plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- 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 tømme en pakning med 195 hætteglas op. Frosne hætteglas kan også optø 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**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C; kan op til 48 timer anvendes på transport.
- Lad det optøede hætteglas opnå stuetemperatur. Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 2 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Vend forsigtigt hætteglasset rundt 10 gange før fortynding. Må ikke omrystes.
- Før fortynding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige amorfe partikler.
- 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 kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,8 ml luft op i en tom fortyndingsprøjte.
- 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.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.

- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **6 timer** inklusive transporttid.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis dispersionen opbevares i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,25 ml, hvoraf 6 doser a 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
Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et enkelt dosis- eller et flerdosis-hætteglas med et gråt låg. Må ikke fortyndes inden brug.

Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

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

Tozinameran er en 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

Injektionsvæske, dispersion.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 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 som en enkelt dosis på 0,3 ml til personer i alderen 12 år og ældre, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede personer i alderen 12 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Må ikke fortyndes inden brug.

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.

Enkeldosis-hætteglas

Enkeldosis-hætteglas med Comirnaty indeholder 1 dosis a 0,3 ml vaccine.

- Udtræk en enkelt 0,3 ml Comirnaty-dosis.
- Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Flerdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglassene med Comirnaty indeholder 6 doser a 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 kanyler:

- 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.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystsmærter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes 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 deres vaccination.

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

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan anvendes under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med Comirnaty, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty kan anvendes under amning.

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

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode op til deltagerens afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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 – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder måneder efter den anden dosis af 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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter efterfølgende booster-doser

Sikkerheden ved en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 12 år og ældre er bedømt ud fra sikkerhedsdata fra studier af en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 18 år og ældre.

En undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på 1,4 måneder op til en dataafskæringsdato den 11. marts 2022. De hyppigste bivirkninger hos disse deltagere var smerter på injektionsstedet (> 70 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi og kulderystelser (> 20 %) og artralgi (> 10 %).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fik 305 voksne i alderen > 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 5 til 12 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder op til en dataafskæringsdato den 16. maj 2022. Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter Comirnaty-boosteren (tredje dosis). De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen > 55 år var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 20 %), myalgi og kulderystelser (> 10 %).

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

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 ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtsslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^h
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

a. Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.

b. Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.

- c. 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. Debut var 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.
- d. Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- e. Henviser til den vaccinerede arm.
- f. Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- g. Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- h. De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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. 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 immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinsens 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virkingen 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.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 3.

Tabel 3. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgingsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n ¹ ^b Overvågningstid ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n ¹ ^b Overvågningstid ^c (n ² ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningstestestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 4), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 4. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;
- Død.

a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.

b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.

d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.

e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.

f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.

g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgningsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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.

Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre – efter booster-dosis

Effektiviteten af en booster-dosis af Comirnaty blev baseret på en vurdering af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I dette studie blev booster-dosen administreret 5 til 8 måneder (median 7 måneder) efter den anden dosis. I studie 2 viste analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med 1 måned efter den primære serie hos personer i alderen 18 til 55 år, som ikke havde serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion i op til 1 måned efter booster-vaccinationen, non-inferioritet for både geometrisk middelværdi (GMR) og forskel i seroresponsrater. Serorespons for en deltager blev defineret som opnåelse af ≥ 4 -gange stigning i NT50 fra *baseline* (inden den primære serie). Disse analyser er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5. SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- og seroresponsrate sammenligning af 1 måned efter booster-dosis og 1 måned efter den primære serie – deltagere i alderen 18 til 55 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis* – immunogenicitetspopulation evaluerbar for booster-dosis[‡]

	n	1 måned efter booster-dosis (95 % CI)	1 måned efter primær serie (95 % CI)	1 måned efter booster-dosis - 1 måned efter primær serie (97,5 % CI)	Opfyldte non-inferioritetsobjektiver (J/N)
Geometrisk middelværdi 50 % neutraliserende titer (GMT^b)	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4.5 % ^g (1.0 %, 7,9 % ^h)	J ⁱ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; J/N = ja/nej.

[†] SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvendte et fluorescerende *reporter*-virus afledt fra USA_WA1/2020-stammen og virusneutralisering aflæses på Vero-celle monolag. Prøve-NT50 defineres som den reciprokke serumfortynding, hvorved 50 % af virusset neutraliseres.

- * Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (op til 1 måned efter modtagelse af en booster-dosis af Comirnaty) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ og SARS-CoV-2 ikke detekteret med NAAT [nåsepodning]) og som havde en negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter booster-dosen blev inkluderet i analysen.
- ± Alle egnede deltagere, som havde fået 2 doser Comirnaty efter indledningsvis randomisering, hvor dosis 2 blev modtaget inden for det prædefinerede vindue (inden for 19 til 42 dage efter dosis 1), fik en booster-dosis af Comirnaty, havde mindst 1 gyldigt og bestemt immunogenicitetsresultat efter booster-dosen fra en blodprøve inden for et passende vindue (inden for 28 til 42 dage efter booster-dosen) og havde ikke nogen andre vigtige protokolafvigelser som vurderet af klinikerne.
 - a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater på begge prøvetidspunkter inden for det specificerede vindue.
 - b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titrenes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - c. GMR'er og 2-sidede 97,5 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i analysens logaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen).
 - d. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for GMR er $> 0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
 - e. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse ved *baseline*, 1 måned efter dosis 2 og 1 måned efter booster-dosen inden for det specificerede vindue. Disse værdier er fællesnævnerne for beregningerne af procent.
 - f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetidspunkt. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearsons metode.
 - g. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (1 måned efter booster-dosis – 1 måned efter dosis 2).
 - h. Justeret WALD 2-sidet CI for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
 - i. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for procentforskellen er > -10 %.

Relativ vaccinevirkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter booster-dosis

En interim virkningsanalyse af studie 4, et placebokontrolleret booster-studie udført hos ca. 10 000 deltagere i alderen 16 år og ældre, som blev rekrutteret fra studie 2, evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde akkumuleret fra mindst 7 dage efter booster-vaccinationen op til en dataafskæringsdato den 5. oktober 2021, hvilket udgør en median på 2,5 måneders opfølgning efter booster. Booster-dosen blev administreret 5 til 13 måneder (median 11 måneder) efter den anden dosis. Vaccinevirkningen af Comirnaty booster-dosen efter den primære serie i forhold til booster-gruppen med placebo, som kun fik den primære serie, blev vurderet.

Informationen om den relative vaccinevirkning for deltagere i alderen 16 år og ældre uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 6. Den relative vaccinevirkning hos deltagere med eller uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 88,5 % til 97,9 %), hvilket var sammenligneligt med virkningen observeret hos deltagere uden evidens for tidligere infektion. Primære COVID-19-tilfælde observeret fra 7 dage efter booster-vaccinationen var 7 primære tilfælde i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfælde i placebo-gruppen.

Tabel 6. Vaccinevirkning – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccinationen – deltagere i alderen 16 år og ældre uden evidens for infektion – evaluerbar virkningspopulation

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-dosis hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	Comirnaty N^a=4 695 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=4 671 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Relativ vaccinevirkning^e % (95 % CI)
Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

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

- a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 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 booster-vaccinationen til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Relativ vaccinevirkning af Comirnaty booster-gruppen i forhold til placebo-gruppen (non-booster).
- f. Tosidet konfidensinterval (CI) for relativ virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

Virkingen af en booster-dosis med Comirnaty (30 mikrog) hos personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dosis) er deduceret fra immunogenicitetsdata fra et uafhængigt åbent, klinisk fase 1/2-studie (NCT04889209) udført af National Institutes of Health (NIH) i USA. I dette studie fik voksne (i alderen fra 19 til 80 år), der havde gennemført den primære vaccination med 2 doser Moderna 100 mikrog (N = 51, gennemsnitsalder 54±17), én dosis Janssen (N = 53, gennemsnitsalder 48±14) eller 2 doser Comirnaty 30 mikrog (N = 50, gennemsnitsalder 50±18) mindst 12 uger inden de indgik i studiet, og som ikke rapporterede om tidligere SARS-CoV-2-infektion, en booster-dosis af Comirnaty (30 mikrog). Boostet med Comirnaty inducerede en stigning i GMR for neutraliserende titre på 36, 12 og 20 gange efter primære doser med hhv. Janssen, Moderna og Comirnaty

Heterolog boosting med Comirnaty blev også evalueret i CoV-BOOST-studiet (EudraCT 2021-002175-19), et randomiseret, kontrolleret, fase 2-multicenterstudie af en tredje dosis booster-vaccination med COVID-19, hvor 107 voksne deltagere (medianalder 71 år, interkvartil-interval fra 54 til 77 år) blev randomiseret mindst 70 dage efter 2 doser af AstraZeneca COVID-19-vaccinen. Efter det primære forløb med AstraZeneca COVID-19-vaccine, steg GMR for pseudovirus (vildtype), neutraliserende antistof NT50 21,6 gange med heterolog Comirnaty-booster (n = 95).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen > 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I en interimanalyse af en undergruppe fra studie 4 (undergruppe E) fik 305 deltagere i alderen > 55 år, som havde gennemført en serie med 3 doser Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 5 til 12 måneder efter de fik dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I undergruppe D [en undergruppe af studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)] fik 325 deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Tabel 7. Resumé af immunogenicitetsdata fra deltagere i C4591031 undergruppe D (kohorte 2 fuldstændigt udvidet sæt) og undergruppe E (udvidet kohorte immunogenicitetsundergruppe), som fik Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dosis) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Dosis/ Tidspunkt for prøvetagning ^a	Undergruppe D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrog		Undergruppe E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrog	
		N ^b	GMT (95 % CI ^d)	N ^b	GMT (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 måned	228	1 063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3 999,0 (3 529,5; 4531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 måned	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Seroresponstrate 1 måned efter dosis 4		N^c	n^e (%) (95 % CI^f)	N^c	n^e (%) (95 % CI^f)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 måned	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Mediantiden fra dosis 3 til dosis 4 af Comirnaty 30 mikrog er 4,0 måneder for undergruppe D kohorte 2, og 6,3 måneder for undergruppe E udvidet kohorte.

Bemærk: Undergruppe D fuldstændigt udvidet sæt = kohorte 2 eksklusiv sentinelgruppen, undergruppe E immunogenicitetsundergruppe = en tilfældig prøve på 230 deltagere i hver vaccinegruppe udvalgt fra den udvidede kohorte.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationen) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved studievaccinationsbesøget og 1 måned efter studievaccinationsbesøget, negativt NAAT-resultat [nåsepodning] ved studievaccinationsbesøget og ved ethvert ikke skemalagt besøg inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationsbesøget) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19, blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden studievaccinationen). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på både tidspunktet inden vaccination og det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.

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).

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 placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 flerdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen flyttes til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal anvendes eller bortskaffes inden den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal overstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske skal være opdateret, så den angiver udløbsdatoen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være overstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfrysес igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

- Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, inden for den 10 ugers opbevaringsperiode mellem 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer på 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Åbnet hætteglas

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C, som omfatter op til 6 timers transporttid. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmetoden udelukker risiciene 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.

Opbevaringsforhold efter optøning og første åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Comirnaty-dispersion leveres i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et gråt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - 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 til 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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

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)

Enkeltdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/013

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hættesglas med et orange låg, som skal fortyndes inden brug.

Et hættesglas (1,3 ml) indeholder 10 doser a 0,2 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,2 ml) indeholder 10 mikrogram tozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en enkeltstretget, 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 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos børn fra 5 til 11 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år)

Comirnaty 10 mikrogram/dosis administreres intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml til børn i alderen 5 til 11 år, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede personer i alderen 5 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty 10 mikrogram/dosis må kun anvendes til børn i alderen 5 til 11 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty 10 doser a 0,2 ml vaccine. For at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyler:

- Skal hver dosis indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Det foretrukne sted er i deltamusklens 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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se

pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnatys virkning kan være lavere hos immunkompromitterede 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 deres vaccination.

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

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte

skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan anvendes under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med Comirnaty, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty kan anvendes under amning.

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

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af Comirnaty 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blinde opfølgningsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>50\%$), hovedpine ($>30\%$), rødme og hævelse på injektionsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, kulderystelser og diarré ($> 10\%$).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($> 70\%$), træthed ($> 40\%$), hovedpine ($> 30\%$), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse ($> 10\%$).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($> 90\%$), træthed og hovedpine ($> 70\%$), myalgi og kulderystelser ($> 40\%$), artralgi og pyreksi ($> 20\%$).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrogram, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12,620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

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

5 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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 5 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ⁱ
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos børn fra 5 til 11 år.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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 ekspresion 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, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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. 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 immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinsens 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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 forværede 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virningen 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 virkningstestimer på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 3.

Tabel 3. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 4), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 4. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);

- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
 - Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
 - Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
 - Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningsstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningsperiode i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelse ifølge klinikerens vurdering.
 - g. Total overvågningsperiode 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet

effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 5. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 5. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1305 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børnene fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 6.

Tabel 6. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging -formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ^f)	Opfyldte immunobridging -formål ^k (J/N)
Serorespon- srate (%) for 50 % neutraliserende titer^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus derivet fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.

- g. n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- h. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- i. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- j. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- k. Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetssæt – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2
Analyse	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

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).

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 placentalt overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frosset ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen overføres til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal bruges eller kasseres på den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal gennemstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske burde være blevet opdateret, så den afspejler opbevaringen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være gennemstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til

- 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i løbet af den 10-ugers opbevaringsperiode ved temperaturer fra 2 °C and 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som omfatter op til 6 timers transporttid. 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,3 ml koncentrat til dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et orange flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling. Hvert hætteglas indeholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **orange plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (børn fra 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 4 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tømte op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Nedfrosne enkelte hætteglas kan optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,3 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty til børn i alderen 5 til 11 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 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/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020
Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Et hætteglas (0,4 ml) indeholder 10 doser a 0,2 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,2 ml) indeholder 3 mikrogram tozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en 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 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år uden tidligere gennemførelse af et COVID-19 primært forløb eller tidligere SARS-CoV-2-infektion

Comirnaty 3 mikrogram/dosis administreres intramuskulært efter fortynding i et primært forløb med 3 doser (hver på 0,2 ml). Det anbefales at administrere den anden dosis 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis administreret mindst 8 uger efter den anden dosis (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hvis et barn fylder 5 år mellem doserne i deres primære forløb, skal han/hun gennemføre det primære forløb med det samme dosisniveau på 3 mikrogram.

Spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år med tidligere gennemførelse af et COVID-19 primært forløb eller tidligere SARS-CoV-2-infektion

Comirnaty 3 mikrogram/dosis administreres intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,2 ml til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 6 måneder til 4 år

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Udskiftning

Det primære forløb kan bestå af enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombination), men må ikke overstige det samlede antal doser, der kræves til et primært forløb. Det primære forløb må kun administreres én gang.

Det er ikke klarlagt, om Comirnaty kan udskiftes med COVID-19-vacciner fra andre fremstillere.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til børn fra 5 til 11 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty 10 doser a 0,2 ml vaccine. For at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Hos spædbørn fra 6 til under 12 måneder er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret. Hos personer i alderen 1 år og ældre er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret eller deltamusklen.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes 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 deres vaccination.

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

Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion er ikke beregnet til personer over 5 år.

For detaljer om brug hos personer over 5 år henvises til produktresuméet for andre formuleringer.

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, cykle og betjene maskiner. Nogle af virkningerne nævnt i pkt. 4.8 kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Spædbørn i alderen 6 til 23 måneder – efter 3 doser

I en analyse af studie 3 (fase 2/3) var 1 776 spædbørn (1 178 Comirnaty 3 mikrog og 598 placebo) 6 til 23 måneder. Baseret på data i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskærings-datoen den 29. april 2022 er 570 spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, som fik et primært forløb med 3-doser (386 Comirnaty 3 mikrog og 184 placebo) blevet fulgt i en median på 1,3 måneder efter den tredje dosis.

Den hyppigste bivirkning hos spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, som fik et vilkårligt primært dosisforløb omfattede irriterabilitet (> 60 %), døsigthed (> 40 %), nedsat appetit (> 30 %), ømhed på injektionsstedet (> 20 %), rødme på injektionsstedet og feber (> 10 %).

Børn i alderen 2 til 4 år – efter 3 doser

I en analyse af studie 3 (fase 2/3) var 2 750 børn (1 835 Comirnaty 3 mikrog og 915 placebo) 2 til 4 år. Baseret på data i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskærings-datoen den 29. april 2022 er 886 børn i alderen 2 til 4 år, som fik et primært forløb med 3-doser (606 Comirnaty 3 mikrog og 280 placebo) blevet fulgt i en median på 1,4 måneder efter den tredje dosis.

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 2 til 4 år, som fik et vilkårligt primært dosisforløb omfattede smerter på injektionsstedet og træthed (> 40 %), rødme på injektionsstedet og feber (> 10 %).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af Comirnaty 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (>80 %), træthed (>50 %), hovedpine (>30 %), rødme og hævelse på injektionsstedet (\geq 20 %), myalgi, kulderystelser og diarré (> 10 %).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 70 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 30 %), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse (> 10 %).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i \geq 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrogram, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12,620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i \geq 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i \geq 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blindede placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 6 måneder og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjældent ($< 1/10\ 000$), 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 6 måneder og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt ⁱ , pruritus, urticaria, angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit ⁱ
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet ^k
	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, døsig ^h
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjældent	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjældent	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^l

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet ^k , træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos deltagere fra 6 måneder til 11 år.
- Hyppighedskategorien for udslæt var almindelig hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- Hyppighedskategorien for nedsat appetit var almindelig hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- Irritabilitet, ømhed på injektionsstedet og døsigthed gælder for deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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. 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 immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinnens 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 n ¹ ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Tilfælde n ¹ ^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 forværede 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virkingen 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 virkningstestestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 3.

Tabel 3. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgingsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N^a = 20 998 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21 096 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Vaccinevirkning % (95 % CI^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningstestimer på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 4), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden

tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 4. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;
- Død.

a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.

b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.

d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.

e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.

f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelse ifølge klinikerens vurdering.

g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgningsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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.

Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 5. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 5. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1 305 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a=663 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (nåsepodning) 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 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børn fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 6.

Tabel 6. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt^b	GMT^c (95 % CI^c)	GMT^c (95 % CI^c)	GMR^d (95 % CI^d)	Opfyldte immunobridging-formålet^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt^b	n^g (%) (95 % CI^h)	n^g (%) (95 % CI^h)	Forskel %ⁱ (95 % CIⁱ)	Opfyldte immunobridging-formål^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

50 % neutraliseren de titer^f					
--------------------------------------------------------	--	--	--	--	--

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus deriveret fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetssæt – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

Analyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67) GMT ^c (95 % CI ^c)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2 GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den

- given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

Virkning og immunogenicitet af et primært forløb med 3 doser hos spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år

Virkningsanalysen af studie 3 blev udført på den kombinerede population af deltagere i alderen 6 måneder til og med 4 år, baseret på bekræftede tilfælde blandt 873 deltagere i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen, og 381 deltagere i placebogruppen (randomiseringsforhold 2:1), som fik alle 3 doser studieintervention i løbet af den blinde opfølgingsperiode, da Omicron-varianten af SARS-CoV-2 (BA.2) var den fremherskende variant i kredsløb (dataafskæringsdato den 17. juni 2022).

Vaccinens effektivitetsresultater efter dosis 3 hos deltagerne i alderen 6 måneder til og med 4 år er vist i tabel 8.

Tabel 8. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 3 – blindet opfølgingsperiode – deltagere uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 3 – fase 2/3 – 6 måneder til 4 år – evaluerbar population for effektivitet (3 doser)

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 3 hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine 3 mikrog/dosis N^a=873 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a=381 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Vaccinens effektivitet % (95 % CI^e)
6 måneder til og med 4 år ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 til og med 4 år	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 måneder til og med 23 måneder	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Forkortelser: NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; VE = vaccinens effektivitet.

* Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (før 7 dage efter modtagelse af dosis 3) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt resultat ved besøg ved dosis 1, 1 måned efter dosis 2 (hvis tilgængeligt), dosis 3 (hvis tilgængeligt), SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1, dosis 2 og dosis 3 studiebesøg, og et negativt NAAT-resultat [næsepodning] ved ethvert ikke skemalagt besøg før 7 dage efter modtagelse af dosis 3) og uden nogen anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

- a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 3 til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidet 95 % konfidensinterval (CI) for VE er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Vaccinens effektivitet med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion svarede til effektiviteten hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Svær COVID-19-kriterierne (som beskrevet i protokollen, baseret på FDA-definitionen og modificeret for børn) var opfyldte i 12 tilfælde (8 COVID-19 mRNA-vaccine og 4 placebo) blandt deltagerne i

alderen 6 måneder til 4 år. Blandt deltagere i alderen 6 måneder til og med 23 måneder var svær COVID-19-kriterierne opfyldte i 3 tilfælde (2 COVID-19 mRNA-vaccine og 1 placebo).

Immunogenicitetsanalyser er blevet udført hos immunbridging-undergruppen med 82 studie 3-deltagere i alderen 6 til 23 måneder, og 143 studie 3-deltagere i alderen 2 til 4 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 3 baseret på dataafskæringsdatoen 29. april 2022.

SARS-CoV-2 50 % neutraliserende antistof-titre (NT50) blev sammenlignet mellem en immunogenicitets-undergruppe af fase 2/3-deltagere i alderen 6 til 23 måneder og i alderen 2 til 4 år fra studie 3 1 måned efter det primære forløb med 3 doser, og en tilfældigt udvalgt undergruppe af studie 2 fase 2/3-deltagere i alderen 16 til 25 år 1 måned efter det primære forløb med 2 doser, ved brug af en mikroneutraliseringsanalyse mod referencestammen (USA_WA1/2020).

De primære immunbridging-analyser sammenlignede de geometriske gennemsnitstitre (ved brug af et geometrisk gennemsnitsforhold [GMR]) og seroresponsrater (defineret som at opnå en mindst 4 gange stigning i SARS-CoV-2 NT50 fra før dosis 1) hos den evaluerbare immunogenicitetspopulation af deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 3 hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder og i alderen 2 til 4 år og op til 1 måned efter dosis 2 hos deltagere i alderen 16 til 25 år. De præspecificerede immunbridging-kriterier blev opfyldt for både GMR- og seroresponsforskelle for begge aldersgrupper (tabel 9).

Tabel 9. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – immunbridging-undergruppe - deltagere i alderen 6 måneder til 4 år (studie 3) 1 måned efter dosis 3 og deltagere i alderen 16 til 25 år (studie 2) 1 måned efter dosis 2 – uden evidens for SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet							
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer) ^e							
Alder	N ^a	GMT ^b (95 % CI ^b) (1 måned efter dosis 3)	Alder	N ^a	GMT ^b (95 % CI ^b) (1 måned efter dosis 2)	Alder	GMR ^{c,d} (95 % CI)
2 til 4 år	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 til 25 år	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 til 4 år/16 til 25 år	1,30 (1,13; 1,50)
6 til 23 måned er	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 til 25 år	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 til 23 månede r/16 til 25 år	1,19 (1,00; 1,42)
Forskell i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet							
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer) ^e							
Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % CI ^g) (1 måned efter dosis 3)	Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % CI ^g) (1 måned efter dosis 2)	Alder	Forskell i seroresponsrater % ^h (95 % CI ^j)
2 til 4 år	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 til 4 år/16 til 25 år	1,2 (1,5; 4,2)
6 til 23 måned er	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 til 23 månede r/16 til 25 år	1,2 (3,4; 4,2)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens [(op til 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3) blodprøvetagning)] for tidligere SARS-CoV-2-infektion [(dvs. N-

bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1, dosis 3 (studie 3) og 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1-, dosis 2- og dosis 3-studiebesøg (studie 3), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3) blodprøvetagning]) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- a. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt for GMT'er, og antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse både ved baseline og på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt for seroresponsrater.
- b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (yngre aldersgruppe minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- d. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) erklæres immunobridging baseret på GMR, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR-forholdet er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus derivet fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt.
- g. Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.
- h. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (yngre aldersgruppe minus 16 til 25 år).
- i. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- j. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) erklæres immunobridging baseret på seroresponsrate, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i andele er større end -10,0 %, under forudsætning af, at immunobridging-kriterier baseret på GMR var opfyldt.

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).

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 placentalt overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frosset ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen overføres til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal bruges eller kasseres på den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal gennemstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske burde være blevet opdateret, så den afspejler opbevaringen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være gennemstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til

- 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i løbet af den 10-ugers opbevaringsperiode ved temperaturer fra 2 °C and 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som omfatter op til 6 timers transporttid. 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,4 ml koncentrat til dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et rødbrunt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling. Hvert hætteglas indeholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **rødbrunt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis flerdosis-hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tøet op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.

- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Nedfrosne enkelte hætteglas kan optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **2,2 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.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 2,2 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis dispersionen opbevares i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 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/1/20/1528/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hætteglas med et gråt låg. Må ikke fortyndes inden brug.

Et hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,3 ml) indeholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram riltozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en enkeltstrenget, 5'-capped messenger RNA (mRNA), produceret ved hjælp af en cellefrie *in vitro*-transkription fra de korresponderende dna-skabeloner, som koder for det virale *spike* (S)-protein i SARS-CoV-2 (Original). Riltozinameran er en enkeltstrenget, 5'-capped messenger RNA (mRNA), produceret ved hjælp af en cellefrie *in vitro*-transkription fra de korresponderende dna-skabeloner, som koder for det virale *spike* (S)-protein i SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og ældre, som tidligere har gennemført mindst et primært vaccinationsforløb mod COVID-19 (se pkt. 4.2 og 5.1).

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer i alderen 12 år og ældre

Comirnaty Original/Omicron BA.1 administreres intramuskulært som en enkeltdosis på 0,3 ml til personer på 12 år og derover, som tidligere har fået mindst ét primært vaccinationsforløb mod COVID-19 (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Original/Omicron BA.1 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 12 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se produktresuméet for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Må ikke fortyndes inden brug.

Hætteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.1 indeholder 6 doser a 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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) bryst smerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Original/Omicron BA.1's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede 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 Original/Omicron BA.1 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Original/Omicron BA.1 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.1 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Da forskelle mellem produkterne er begrænset til *spike*-proteinsekvensen, og der ingen klinisk betydningsfulde forskelle er i reaktogenicitet, kan Comirnaty Original/Omicron BA.1 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.1 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan anvendes under amning.

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 Original/Omicron BA.1 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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Deltagere i alderen > 55 år – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.1 (fjerde dosis)

I en undergruppe af studie 4 (fase 3) fik 305 voksne i alderen > 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog) 4,7 til 11,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.1, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.1 booster-dosen (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter Comirnaty booster-dosen (tredje dosis). De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen over 55 år var smerter på injektionsstedet (> 50 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 30 %), myalgi (> 20 %), kulderystelser og artralgi (> 10 %). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år – efter en booster-dosis af monovalent Omicron BA.1 (fjerde dosis)

Sikkerheden ved en Comirnaty Original/Omicron BA.1 booster-dosis hos personer i alderen 18 til ≤ 55 år er ekstrapoleret fra sikkerhedsdata fra en undergruppe på 315 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Omicron BA.1 30 mikrog (monovalent) efter at have gennemført 3 doser af Comirnaty. De hyppigste bivirkninger hos disse deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år var smerter på injektionsstedet (> 70 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser (> 30 %) og artralgi (> 20 %).

Comirnaty 30 mikrog

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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 – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis af 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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet

(> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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 og Comirnaty Original/Omicron BA.1 samt fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtsslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^h

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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 ekspresion 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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Relativ vaccineimmunogenicitet hos deltagere i alderen > 55 år – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.1 (fjerde dosis)

I en interimanalyse af en undergruppe fra studie 4 (undergruppe E) fik 610 voksne i alderen over 55 år, som havde gennemført en serie med 3 doser Comirnaty, 1 af følgende som en booster-dosis (fjerde dosis): Comirnaty (30 mikrog) eller Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog). GMR- og seroresponsraterne blev evalueret 1 måned efter Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog) booster-vaccinationen op til dataafskæringsdatoen 16 maj 2022, hvilket svarer til en medianopfølgning på mindst 1,7 måneder efter booster. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog) booster-dosen blev administreret 4,7 til 11,5 måneder (median 6,3 måneder) efter den tredje dosis.

Analysens primære formål var at vurdere superioritet med hensyn til det neutraliserende titerniveau og non-inferioritet med hensyn til seroresponsraten for anti-Omicron immunrespons, der blev fremkaldt ved en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog), i forhold til responset efter en dosis Comirnaty (30 mikrog) givet som en fjerde dosis hos Comirnaty-erfarne deltagere i alderen over 55 år.

Superioritet for Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog) i forhold til Comirnaty (30 mikrog) blev opfyldt, da den nedre grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR var > 1 (tabel 2).

Seroresponsen er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden vaccination i studiet). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses målingen efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

Forskellen i procent deltagere, som opnåede serorespons for Omicron-varianten, mellem Comirnaty Original/Omicron BA.1-gruppen (71,6 %) og Comirnaty-gruppen (57 %), var 14,6 % (2-sidet 95 % CI: 4,0 %, 24,9 %). Non-inferioritet blev derfor opfyldt.

Tabel 2. Undergruppe E – Geometriske middelværdier for sammenligning mellem vaccinegrupper – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 4 – udvidet kohorte – immunogenicitetsundergruppe – deltagere i alderen over 55 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

Analyse	Vaccinegruppe (efter randomisering)	Tidspunkt for prøvetagning ^a	N ^b	GMT (95 % CI ^c)	GMR (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	Comirnaty (30 mikrog)	1 måned	163	455,8 (365,9, 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog)	1 måned	178	711,0 (588,3, 859,2)	1,56 (1,17, 2,08)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - referencestamme - NT50 (titer)	Comirnaty (30 mikrog)	1 måned	182	5 998,1 (5 223,6, 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrog)	1 måned	186	5 933,2 (5 188,2, 6 785,2)	0,99 (0,82, 1,20)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Immunogenicitetsundergruppe = en tilfældig prøve på 230 deltagere i hver vaccinegruppe udvalgt fra den udvidede kohorte.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden blodprøvetagningen 1 måned efter studie vaccinationen) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved studie vaccinationsbesøget og 1 måned efter studie vaccinationsbesøget, negativt NAAT-resultat [næsepodning] ved studie vaccinationsbesøget og 1 måned efter studie vaccinationsbesøget og ved ethvert ikke skemalagt besøg inden blodprøvetagningen 1 måned efter studie vaccinationsbesøget) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19, blev inkluderet i analysen.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (vaccinegruppe i den tilsvarende række - Comirnaty [30 mikrog]) og det tilsvarende CI (baseret på Student t-distribution).

Comirnaty 30 mikrog

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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. 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 immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinsens virkning er vist i tabel 3.

Tabel 3. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.

- c. Total overvågningstid i 1 000 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. n_2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virkingen 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 virkningstestimer på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 4.

Tabel 4. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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 1 000 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. n_2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.

- f. Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 5), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 5. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;
- Død.

a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.

b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.

d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.

- e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
- f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
- g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1.030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre – efter booster-dosis

Effektiviteten af en booster-dosis af Comirnaty blev baseret på en vurdering af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I dette studie blev booster-dosen administreret 5 til 8 måneder (median 7 måneder) efter den anden dosis. I studie 2 viste analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med 1 måned efter den primære serie hos personer i alderen 18 til 55 år, som ikke havde serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion i op til 1 måned efter booster-vaccinationen, non-inferioritet for både geometrisk middelværdi (GMR) og forskel i seroresponsrater. Serorespons for en deltager blev defineret som opnåelse af ≥ 4 -gange stigning i NT50 fra *baseline* (inden den primære serie). Disse analyser er opsummeret i tabel 6.

Tabel 6. SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- og seroresponsrate sammenligning af 1 måned efter booster-dosis og 1 måned efter den primære serie – deltagere i alderen 18 til 55 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis* – immunogenicitetspopulation evaluerbar for booster-dosis[±]

	n	1 måned efter booster-dosis (95 % CI)	1 måned efter primær serie (95 % CI)	1 måned efter booster-dosis - 1 måned efter primær serie (97,5 % CI)	Opfyldte non-inferioritetsobjektiver (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 % ^g (1,0 %, 7,9 % ^h)	J ⁱ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; J/N = ja/nej.

[†] SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvendte et fluorescerende *reporter*-virus afledt fra USA_WA1/2020-stammen og virusneutralisering aflæses på Vero-celle monolag. Prøve-NT50 defineres som den reciprokke serumfortynding, hvorved 50 % af virusset neutraliseres.

* Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (op til 1 måned efter modtagelse af en booster-dosis af Comirnaty) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ og SARS-CoV-2 ikke detekteret med NAAT [næsepodning]) og som havde en negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter booster-dosen blev inkluderet i analysen.

± Alle egnede deltagere, som havde fået 2 doser Comirnaty efter indledningsvis randomisering, hvor dosis 2 blev modtaget inden for det prædefinerede vindue (inden for 19 til 42 dage efter dosis 1), fik en booster-dosis af Comirnaty, havde mindst 1 gyldigt og bestemt immunogenicitetsresultat efter booster-dosen fra en blodprøve inden for et passende vindue (inden for 28 til 42 dage efter booster-dosen) og havde ikke nogen andre vigtige protokolafvigelser som vurderet af klinikerne.

a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater på begge prøvetidspunkter inden for det specificerede vindue.

b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titrenes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. GMR'er og 2-sidede 97,5 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i analysens logaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen).

d. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for GMR er $> 0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.

e. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved *baseline*, 1 måned efter dosis 2 og 1 måned efter booster-dosen inden for det specificerede vindue. Disse værdier er fællesnævnerne for beregningerne af procent.

f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetidspunkt. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearsons metode.

g. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (1 måned efter booster-dosis – 1 måned efter dosis 2).

h. Justeret WALD 2-sidet CI for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.

i. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for procentforskellen er $> -10 \%$.

Relativ vaccinevirkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter booster-dosis

En interim virkningsanalyse af studie 4, et placebokontrolleret booster-studie udført hos ca. 10 000 deltagere i alderen 16 år og ældre, som blev rekrutteret fra studie 2, evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde akkumuleret fra mindst 7 dage efter booster-vaccinationen op til en dataafskæringsdato den 5. oktober 2021, hvilket udgør en median på 2,5 måneders opfølgning efter booster. Booster-dosen blev administreret 5 til 13 måneder (median 11 måneder) efter den anden dosis. Vaccinevirkningen af Comirnaty booster-dosen efter den primære serie i forhold til booster-gruppen med placebo, som kun fik den primære serie, blev vurderet.

Informationen om den relative vaccinevirkning for deltagere i alderen 16 år og ældre uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 7. Den relative vaccinevirkning hos deltagere med eller uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 88,5 % til 97,9 %), hvilket var sammenligneligt med virkningen observeret hos deltagere uden evidens for tidligere infektion. Primære COVID-19-tilfælde observeret fra 7 dage efter booster-vaccinationen var 7 primære tilfælde i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfælde i placebogruppen.

Tabel 7. Vaccinevirkning – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccinationen – deltagere i alderen 16 år og ældre uden evidens for infektion – evaluerbar virkningspopulation

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-dosis hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	Comirnaty N^a=4 695 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=4 671 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Relativ vaccinevirkning^e % (95 % CI^f)
Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

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

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n¹ = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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 booster-vaccinationen til slutningen af overvågningsperioden.
- n² = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Relativ vaccinevirkning af Comirnaty booster-gruppen i forhold til placebogruppen (non-booster).
- Tosidet konfidensinterval (CI) for relativ virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

Virkingen af en booster-dosis med Comirnaty (30 mikrog) hos personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dosis) er deduceret fra immunogenicitetsdata fra et uafhængigt åbent, klinisk fase 1/2-studie (NCT04889209) udført af National Institutes of Health (NIH) i USA. I dette studie fik voksne (i alderen fra 19 til 80 år), der havde gennemført den primære vaccination med 2 doser Moderna 100 mikrog (N = 51, gennemsnitsalder 54±17), én dosis Janssen (N = 53, gennemsnitsalder 48±14) eller 2 doser Comirnaty 30 mikrog (N = 50, gennemsnitsalder 50±18) mindst 12 uger inden de indgik i studiet, og som ikke rapporterede om tidligere SARS-CoV-2-infektion, en booster-dosis af Comirnaty (30 mikrog). Boostet med Comirnaty inducerede en stigning i GMR for neutraliserende titre på 36, 12 og 20 gange efter primære doser med hhv. Janssen, Moderna og Comirnaty

Heterolog boosting med Comirnaty blev også evalueret i CoV-BOOST-studiet (EudraCT 2021-002175-19), et randomiseret, kontrolleret, fase 2-multicenterstudie af en tredje dosis booster-vaccination med COVID-19, hvor 107 voksne deltagere (medianalder 71 år, interkvartil-interval fra 54 til 77 år) blev randomiseret mindst 70 dage efter 2 doser af AstraZeneca COVID-19-

vaccinen. Efter det primære forløb med AstraZeneca COVID-19-vaccine, steg GMR for pseudovirus (vildtype), neutraliserende antistof NT50 21,6 gange med heterolog Comirnaty-booster (n = 95).

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).

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 placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen flyttes til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal anvendes eller bortskaffes inden den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal overstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske skal være opdateret, så den angiver udløbsdatoen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være overstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

- Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, inden for den 10 ugers opbevaringsperiode mellem 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer på 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Åbnet hætteglas

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C, som omfatter op til 6 timers transporttid. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmetoden udelukker risiciene 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.

Opbevaringsforhold efter optøning og første åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2,25 ml dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et gråt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder 6 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.1 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis flerdosis-hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede op inden brug.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1.
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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

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/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020
Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et enkelt dosis- eller et flerdosis-hætteglas med et gråt låg. Må ikke fortyndes inden brug.

Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,3 ml) indeholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram famtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en 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 (Original). Famtozinameran er en 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 (Omicron BA.4-5).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 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 Original/Omicron BA.4-5 administreres intramuskulært som en enkelt dosis på 0,3 ml til personer i alderen 12 år og ældre, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 12 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se produktresuméet for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Må ikke fortyndes inden brug.

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.

Enkeldosis-hætteglas

Enkeldosis-hætteglas med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder 1 dosis a 0,3 ml vaccine.

- Udtræk en enkelt 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-dosis.
- Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Flerdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder 6 doser a 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.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) bryst smerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypøstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Baseret på foreliggende data for andre vaccinevarianter, kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan anvendes under amning.

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 Original/Omicron BA.4-5 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

Sikkerheden af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er afledt af sikkerhedsdata fra Comirnaty og Omicron-adaptede vacciner.

Comirnaty 30 mikrog

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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 – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt ≥ 4 måneder efter den anden dosis af 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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-

dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 50 %), hovedpine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), kulderystelser (> 10 %) og ledsmerter (> 10 %).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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 og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^c
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^h

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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 ekspresion 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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 2).

Analyser af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 2).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 3).

Tabel 2. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^e)	GMR ^c (95 % CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

- e. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- f. Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- g. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- i. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- j. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- k. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- l. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline (< median, \geq median) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- m. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -10 %.
- n. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -5 %.

Tabel 3. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mikrog

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinenes virkning er vist i tabel 4.

Tabel 4. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 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.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 5.

Tabel 5. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningstestestimer på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 6), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 6. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;

- Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n_1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n_2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
 - g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre – efter booster-dosis

Effektiviteten af en booster-dosis af Comirnaty blev baseret på en vurdering af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I dette studie blev booster-dosen administreret 5 til 8 måneder (median 7 måneder) efter den anden dosis. I studie 2 viste analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med 1 måned efter den primære serie hos personer i alderen 18 til 55 år, som ikke havde serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion i op til 1 måned efter booster-vaccinationen, non-inferioritet for både geometrisk middelværdi (GMR) og forskel i seroresponsrater. Serorespons for en deltager blev defineret som

opnåelse af ≥ 4 -gange stigning i NT50 fra *baseline* (inden den primære serie). Disse analyser er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7. SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- og seroresponsrate sammenligning af 1 måned efter booster-dosis og 1 måned efter den primære serie – deltagere i alderen 18 til 55 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis* – immunogenicitetspopulation evaluerbar for booster-dosis[±]

	n	1 måned efter booster-dosis (95 % CI)	1 måned efter primær serie (95 % CI)	1 måned efter booster-dosis - 1 måned efter primær serie (97,5 % CI)	Opfyldte non-inferioritetsobjektiv (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer (GMT)^b	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4.5 % ^g (1.0 %, 7,9 % ^h)	J ⁱ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; J/N = ja/nej.

[†] SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvendte et fluorescerende *reporter*-virus afledt fra USA_WA1/2020-stammen og virusneutralisering aflæses på Vero-celle monolag. Prøve-NT50 defineres som den reciprokke serumfortynding, hvorved 50 % af virusset neutraliseres.

* Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (op til 1 måned efter modtagelse af en booster-dosis af Comirnaty) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ og SARS-CoV-2 ikke detekteret med NAAT [næsepodning]) og som havde en negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter booster-dosen blev inkluderet i analysen.

[±] Alle egnede deltagere, som havde fået 2 doser Comirnaty efter indledningsvis randomisering, hvor dosis 2 blev modtaget inden for det prædefinerede vindue (inden for 19 til 42 dage efter dosis 1), fik en booster-dosis af Comirnaty, havde mindst 1 gyldigt og bestemt immunogenicitetsresultat efter booster-dosen fra en blodprøve inden for et passende vindue (inden for 28 til 42 dage efter booster-dosen) og havde ikke nogen andre vigtige protokolafvigelser som vurderet af klinikerne.

a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater på begge prøvetidspunkter inden for det specificerede vindue.

b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titrenes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. GMR'er og 2-sidede 97,5 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i analysens logaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen).

d. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for GMR er $> 0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.

e. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved *baseline*, 1 måned efter dosis 2 og 1 måned efter booster-dosen inden for det specificerede vindue. Disse værdier er fællesnævnerne for beregningerne af procent.

f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetidspunkt. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearsons metode.

g. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (1 måned efter booster-dosis – 1 måned efter dosis 2).

h. Justeret WALD 2-sidet CI for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.

i. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for procentforskellen er > -10 %.

Relativ vaccinevirkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter booster-dosis

En interim virkningsanalyse af studie 4, et placebokontrolleret booster-studie udført hos ca. 10 000 deltagere i alderen 16 år og ældre, som blev rekrutteret fra studie 2, evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde akkumuleret fra mindst 7 dage efter booster-vaccinationen op til en dataafskæringsdato den 5. oktober 2021, hvilket udgør en median på 2,5 måneders opfølgning efter

booster. Booster-dosen blev administreret 5 til 13 måneder (median 11 måneder) efter den anden dosis. Vaccinevirkningen af Comirnaty booster-dosen efter den primære serie i forhold til booster-gruppen med placebo, som kun fik den primære serie, blev vurderet.

Informationen om den relative vaccinevirkning for deltagere i alderen 16 år og ældre uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 8. Den relative vaccinevirkning hos deltagere med eller uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 88,5 % til 97,9 %), hvilket var sammenligneligt med virkningen observeret hos deltagere uden evidens for tidligere infektion. Primære COVID-19-tilfælde observeret fra 7 dage efter booster-vaccinationen var 7 primære tilfælde i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfælde i placebo-gruppen.

Tabel 8. Vaccinevirkning – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccinationen – deltagere i alderen 16 år og ældre uden evidens for infektion – evaluerbar virkningspopulation

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-dosis hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	Comirnaty N ^a =4 695 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =4 671 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Relativ vaccinevirkning ^e % (95 % CI ^f)
Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

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

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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 booster-vaccinationen til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Relativ vaccinevirkning af Comirnaty booster-gruppen i forhold til placebo-gruppen (non-booster).
- Tosidet konfidensinterval (CI) for relativ virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

Virkningen af en booster-dosis med Comirnaty (30 mikrog) hos personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dosis) er deduceret fra immunogenicitetsdata fra et uafhængigt åbent, klinisk fase 1/2-studie (NCT04889209) udført af National Institutes of Health (NIH) i USA. I dette studie fik voksne (i alderen fra 19 til 80 år), der havde gennemført den primære vaccination med 2 doser Moderna 100 mikrog (N = 51, gennemsnitsalder 54±17), én dosis Janssen (N = 53, gennemsnitsalder 48±14) eller 2 doser Comirnaty 30 mikrog (N = 50, gennemsnitsalder 50±18) mindst 12 uger inden de indgik i studiet, og som ikke rapporterede om tidligere SARS-CoV-2-infektion, en booster-dosis af Comirnaty (30 mikrog). Boostet med Comirnaty inducerede en stigning i GMR for neutraliserende titre på 36, 12 og 20 gange efter primære doser med hhv. Janssen, Moderna og Comirnaty

Heterolog boosting med Comirnaty blev også evalueret i CoV-BOOST-studiet (EudraCT 2021-002175-19), et randomiseret, kontrolleret, fase 2-multicenterstudie af en tredje dosis booster-vaccination med COVID-19, hvor 107 voksne deltagere (medianalder 71 år, interkvartil-interval fra 54 til 77 år) blev randomiseret mindst 70 dage efter 2 doser af AstraZeneca COVID-19-vaccinen. Efter det primære forløb med AstraZeneca COVID-19-vaccine, steg GMR for pseudovirus (vildtype), neutraliserende antistof NT50 21,6 gange med heterolog Comirnaty-booster (n = 95).

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).

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 placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 flerdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen flyttes til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal anvendes eller bortskaffes inden den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal overstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske skal være opdateret, så den angiver udløbsdatoen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være overstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

- Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, inden for den 10 ugers opbevaringsperiode mellem 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer på 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Åbnet hætteglas

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C, som omfatter op til 6 timers transporttid. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmetoden udelukker risiciene 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.

Opbevaringsforhold efter optøning og første åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersion leveres i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et gråt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede op inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
 - Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
 - Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
 - Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- 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.
 - Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

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)

Enkeltdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/014

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Et hætteglas (1,3 ml) indeholder 10 doser a 0,2 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,2 ml) indeholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en 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 (Original). Famtozinameran er 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 (Omicron BA 4-5)..

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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos børn fra 5 til 11 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml til børn i alderen 5 til 11 år, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 5 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis må kun anvendes til børn i alderen 5 til 11 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se produktresuméet for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 doser a 0,2 ml vaccine. For at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) bryst smerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccins virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Baseret på foreliggende data for andre vaccinevarianter, kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 kan anvendes under amning.

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 Original/Omicron BA.4-5 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

Sikkerheden af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er afledt af sikkerhedsdata fra Comirnaty og Omicron-adaptede vacciner.

Comirnaty

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blinde opfølgingsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>50\%$), hovedpine ($>30\%$), rødme og hævelse på injektionsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, kulderystelser og diarré ($>10\%$).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 70 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 30 %), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse (> 10 %).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrogram, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12,620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 113 deltagere i alderen 5 til 11 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrog) 2,6 til 8,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,6 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 40\%$), hovedpine ($> 20\%$) og muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 50\%$), hovedpine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), kulderystelser ($> 10\%$) og ledsmerter ($> 10\%$).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty and Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 5 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjældent ($< 1/10\ 000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 5 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ⁱ
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos børn fra 5 til 11 år.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i

en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 modtog 103 deltagere i alderen 5 til 11 år, som tidligere havde modtaget en primær serie på 2 doser og booster-dosis med Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultaterne omfatter immunogenicitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty. Hos deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en fjerde dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, og deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en tredje dosis af Comirnaty, var hhv. 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte generelt tilsvarende Omicron BA.4/BA.5-specifikke neutraliserende titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der fik 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Vaccineimmunogenicitetsresultaterne efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 5 til 11 år er vist i tabel 2.

Tabel 2. Studie 6 – Geometrisk middelværdi og geometriske middeltitre – deltagere med eller uden evidens for infektion – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Tidspunkt er for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrog
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 måned	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referencestamme - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 måned	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrater; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede CI'er blev beregnet ved eksponentiering af Ls-gennemsnit for analysen og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af log-transformerede analyseresultater ved hjælp af en lineær regressionsmodel med baseline log-transformerede neutraliserende titre, infektionsstatus efter baseline og vaccinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analysen af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 3).

Analysen af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 3).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliserings analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^c)	GMR ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskell i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliserings analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppessa mmenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen ≥ 4 × LLOQ for et serorespons.

a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.

b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til 0,5 × LLOQ.

- c. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- e. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- f. Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- g. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- i. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- j. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- k. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- l. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- m. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -10 %.
- n. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -5 %.

Tabel 4. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- d. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinsens virkning er vist i tabel 5.

Tabel 5. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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	143	95,1

	1,706 (13 549)	1,710 (13 618)	(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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virningen 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 virkningstestestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 6.

Tabel 6. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6	98	94,1

	0,994 (3 350)	0,966 (3 379)	(86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

- * Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.
- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
 - n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - Total overvågningstid i 1 000 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.
 - n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
 - Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 7), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 7. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
 - Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
 - Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
 - Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
 - Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n_1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n_2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
 - g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser
 Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 8. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 8. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 – børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1305 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra

16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecifiserede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børn fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 9.

Tabel 9. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging -formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliseren de titer^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ⁱ)	Opfyldte immunobridging -formål ^k (J/N)
Serorespon srate (%) for 50 % neutraliseren de titer^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecifiseret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

- e. Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus deriveteret fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- g. n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- h. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- i. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- j. 2-sidet CI, baseret på Miittinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- k. Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 år er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetssæt – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

Analyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2
	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

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).

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 placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frosset ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen overføres til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal bruges eller kasseres på den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal gennemstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske burde være blevet opdateret, så den afspejler opbevaringen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være gennemstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til

- 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i løbet af den 10-ugers opbevaringsperiode ved temperaturer fra 2 °C and 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som omfatter op til 6 timers transporttid. 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,3 ml koncentrat til dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et orange flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling. Hvert hætteglas indeholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **orange plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (børn fra 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøes før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 4 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tømte op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan nedfrosne enkelte hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,3 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 til børn i alderen 5 til 11 år. Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.

- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 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/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020
Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et enkelt dosis- eller et flerdosis-hætteglas med et blått låg. Må ikke fortyndes inden brug.

Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,3 ml) indeholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en 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 (Original). Famtozinameran er en 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 (Omicron BA.4-5).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion.

Vaccinen er en klar til let opaliserende frossen dispersion (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos børn i alderen 5 til 11 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres intramuskulært som en enkelt dosis på 0,3 ml til børn i alderen 5 til 11 år, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 5 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis må kun anvendes til børn i alderen 5 til 11 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se produktresuméet for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Må ikke fortyndes inden brug.

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.

Enkeltdosis-hætteglas

Enkeltdosis-hætteglas med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder 1 dosis a 0,3 ml vaccine.

- Udtræk en enkelt 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-dosis.
- Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Flerdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder 6 doser a 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.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vacciners virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Baseret på foreliggende data for andre vaccinevarianter, kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan anvendes under amning.

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 Original/Omicron BA.4-5 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

Sikkerheden af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er afledt af sikkerhedsdata fra Comirnaty og Omicron-adaptede vacciner.

Comirnaty

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>50\%$), hovedpine ($>30\%$), rødme og hævelse på injektionsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, kulderystelser og diarré ($>10\%$).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($>70\%$), træthed ($>40\%$), hovedpine ($>30\%$), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse ($>10\%$).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>90\%$), træthed og hovedpine ($>70\%$), myalgi og kulderystelser ($>40\%$), artralgi og pyreksi ($>20\%$).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrog, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgingsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>60\%$), hovedpine ($>50\%$), myalgi ($>40\%$), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi ($> 30\%$), kulderystelser og artralgi ($> 20\%$).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen nye sikkerhedsproblematik.

Omicron-tilpasset Comirnaty

Børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 113 deltagere i alderen 5 til 11 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5mikrog) 2,6 til 8,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,6 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 40\%$), hovedpine ($> 20\%$) og muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 50\%$), hovedpine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), kulderystelser ($> 10\%$) og ledsmerter ($> 10\%$).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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 og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ⁱ
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos børn fra 5 til 11 år.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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 ekspresion 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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 modtog 103 deltagere i alderen 5 til 11 år, som tidligere havde modtaget en primær serie på 2 doser og booster-dosis med Comirnaty, en booster-dosis (fjerde

dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultaterne omfatter immunogenicitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty. Hos deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en fjerde dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, og deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en tredje dosis af Comirnaty, var hhv. 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte generelt tilsvarende Omicron BA.4/BA.5-specifikke neutraliserende titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der fik 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Vaccineimmunogenicitetsresultaterne efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 5 til 11 år er vist i tabel 2.

Tabel 2. Studie 6 – Geometrisk middelværdi og geometriske middeltitre – deltagere med eller uden evidens for infektion – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt er for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrog
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 måned	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referencestamme - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 måned	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrater; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede CI'er blev beregnet ved eksponentiering af Ls-gennemsnit for analysen og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af log-transformerede analyseresultater ved hjælp af en lineær regressionsmodel med baseline log-transformerede neutraliserende titre, infektionsstatus efter baseline og vaccinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser af 50 % neutraliserende antistof-titre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra

studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 3).

Analysen af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 3).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppensammenligning	Vaccinegruppensammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^c)	GMR ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskell i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppensammenligning	Vaccinegruppensammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^j)	Forskell ^k (95 % CI ^l)	Forskell ^k (95 % CI ^l)

Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ
-----------------------------------------------	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	-----	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -10 %.

- n. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -5 %.

Tabel 4. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinsens virkning er vist i tabel 5.

Tabel 5. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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.
- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
 - n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - Total overvågningstid i 1 000 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.
 - n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningsstiden. 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.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 6.

Tabel 6. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære

stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningstestimer på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 7), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 7. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;
- Død.

a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.

b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.

d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.

e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.

f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.

- g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 8. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 8. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1305 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n¹ = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n² = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børn fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 9.

Tabel 9. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging-formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer ^f (GMT ^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ^j)	Opfyldte immunobridging-formål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer ^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus deriveret fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af

NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetsset – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2
Analyse	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

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).

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 placentale overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

18 måneder ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 flerdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 18 måneders opbevaringstid.

- Når vaccinen flyttes til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal anvendes eller bortskaffes inden den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal overstreges.

- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske skal være opdateret, så den angiver udløbsdatoen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være overstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

- Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, inden for den 10 ugers opbevaringsperiode mellem 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer på 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Åbnet hætteglas

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C, som omfatter op til 6 timers transporttid. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmetoden udelukker risiciene 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.

Opbevaringsforhold efter optøning og første åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersion leveres i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et blå flip-off plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **blåt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (børn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
 - Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
 - Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en klar til let opaliserende dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
 - Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 til børn i alderen 5 til 11 år.
- 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.
 - Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

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)

Enkeltdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/015

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Et hætteglas (0,4 ml) indeholder 10 doser a 0,2 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,2 ml) indeholder 1,5 mikrogram tozinameran og 1,5 mikrogram famtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en 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 (Original). Famtozinameran er en 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 (Omicron BA.4-5).

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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år uden tidligere gennemførelse af et COVID-19 primært forløb eller tidligere SARS-CoV-2-infektion

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis administreres intramuskulært efter fortynding i et primært forløb med 3 doser (hver på 0,2 ml). Det anbefales at administrere den anden dosis 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis administreret mindst 8 uger efter den anden dosis (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hvis et barn fylder 5 år mellem doserne i deres primære forløb, skal han/hun gennemføre den primære serie med det samme dosisniveau på 3 mikrogram eller 1,5/1,5 mikrogram.

Spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år med tidligere gennemførelse af et COVID-19 primært forløb eller tidligere SARS-CoV-2-infektion

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis administreres intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 6 måneder til 4 år

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Udskiftning

Det primære forløb kan bestå af enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombination), men må ikke overstige det samlede antal doser, der kræves til et primært forløb. Det primære forløb må kun administreres én gang.

Det er ikke klarlagt, om Comirnaty kan udskiftes med COVID-19-vacciner fra andre fremstillere.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til børn fra 5 til 11 år. Se produktresuméet for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 doser a 0,2 ml vaccine. For at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Hos spædbørn fra 6 til under 12 måneder er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret. Hos personer i alderen 1 år og ældre er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret eller deltamusklen.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes 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 deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion er ikke beregnet til personer over 5 år.

For detaljer om brug hos personer over 5 år henvises til produktresuméet for andre formuleringer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner. Nogle af virkningerne nævnt i pkt. 4.8 kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerheden af en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er afledt af sikkerhedsdata fra Comirnaty og Omicron-adaptede vacciner.

Comirnaty

Spædbørn i alderen 6 til 23 måneder – efter 3 doser

I en analyse af studie 3 (fase 2/3) var 1 776 spædbørn (1 178 Comirnaty oprindeligt godkendte 3 mikrog og 598 placebo) 6 til 23 måneder. Baseret på data i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskærings-datoen den 29. april 2022 er 570 spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, som fik et primært forløb med 3-doser (386 Comirnaty 3 mikrog og 184 placebo) blevet fulgt i en median på 1,3 måneder efter den tredje dosis.

Den hyppigste bivirkning hos spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, som fik et vilkårligt primært dosisforløb omfattede irritabilitet (> 60 %), døsighed (> 40 %), nedsat appetit (> 30 %), ømhed på injektionsstedet (> 20 %), rødme på injektionsstedet og feber (> 10 %).

Børn i alderen 2 til 4 år – efter 3 doser

I en analyse af studie 3 (fase 2/3) var 2 750 børn (1 835 Comirnaty 3 mikrog og 915 placebo) 2 til 4 år. Baseret på data i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskærings-datoen den 29. april 2022 er 886 børn i alderen 2 til 4 år, som fik et primært forløb med 3-doser (606 Comirnaty 3 mikrog og 280 placebo) blevet fulgt i en median på 1,4 måneder efter den tredje dosis.

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 2 til 4 år, som fik et vilkårligt primært *dosisforløb* omfattede smerter på injektionsstedet og træthed (> 40 %), rødme på injektionsstedet og feber (> 10 %).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af Comirnaty 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blinde opfølgningsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>50\%$), hovedpine ($>30\%$), rødme og hævelse på injektionsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, kulderystelser og diarré ($> 10\%$).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($> 70\%$), træthed ($> 40\%$), hovedpine ($> 30\%$), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse ($> 10\%$).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($> 90\%$), træthed og hovedpine ($> 70\%$), myalgi og kulderystelser ($> 40\%$), artralgi og pyreksi ($> 20\%$).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrogram, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blinde opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12,620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 50\%$), myalgi ($> 40\%$), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi ($> 30\%$), kulderystelser og artralgi ($> 20\%$).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Spædbørn i alderen 6 til 23 måneder – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 39 deltagere i alderen 6 til 23 måneder, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) 2,1 til 8,6 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder var irritabilitet ($> 20\%$), nedsat appetit ($> 10\%$) og dødsighed ($> 10\%$).

Børn i alderen 2 til 4 år – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 124 deltagere i alderen 2 til 4 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) 2,2 til 8,6 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,8 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 2 til 4 år var smerter på injektionsstedet ($> 30\%$) og træthed ($> 20\%$).

Børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 113 deltagere i alderen 5 til 11 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrog) 2,6 til 8,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,6 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 20 %) og muskelsmerter (> 10 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 50 %), hovedpine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), kulderystelser (> 10 %) og ledsmerter (> 10 %).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 6 måneder og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjældent ($< 1/10\ 000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty and Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring med Comirnaty efter markedsføring hos personer i alderen 6 måneder og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt ^f , pruritus, urticaria, angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit ^g
Psyriske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet ^k
	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, døsig ^h
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjældent	Akut perifer ansigtsslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjældent	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e

Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^l
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet ^k , træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos deltagere fra 6 måneder til 11 år.
- Hyppighedskategorien for udslæt var almindelig hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- Hyppighedskategorien for nedsat appetit var almindelig hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- Irritabilitet, ømhed på injektionsstedet og døsigthed gælder for deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 fik 60 deltagere i alderen 6 måneder til 4 år en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) efter modtagelse af 3 tidligere doser Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til dispersion. Resultaterne omfatter immunogenicitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 6 måneder til 4 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til dispersion.

1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) fremkaldte en booster-dosis med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) højere Omicron BA.4-5 specifikke neutraliserende titre (uanset baseline SARS-CoV-2-status), sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der modtog 3 doser Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til dispersion. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Resultaterne fra vaccineimmunogenicitet efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 6 måneder til 4 år er vist i tabel 2.

Tabel 2. Geometriske middeltitre – Studie 6 delmængde – deltagere med eller uden evidens for infektion – 6 måneder til 4 år – evaluerbar immunogenitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Aldersgruppe	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 3 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3	
			n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	6 måneder til og med 4 år	Inden vaccination	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 måned	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referencestamme - NT50 (titer) ^d	6 måneder til og med 4 år	Inden vaccination	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 måned	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 modtog 103 deltagere i alderen 5 til 11 år, som tidligere havde modtaget en primær serie på 2 doser og booster-dosis med Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultaterne omfatter immunogenitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty. Hos deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en fjerde dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, og deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en tredje dosis af Comirnaty, var hhv. 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte generelt tilsvarende Omicron BA.4/BA.5-specifikke neutraliserende titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der fik 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Vaccineimmunogenitetsresultaterne efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 5 til 11 år er vist i tabel 3.

Tabel 3. Studie 6 – Geometrisk middelværdi og geometriske middeltitre – deltagere med eller uden evidens for infektion – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Tidspunkter for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrog
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 måned	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referencestamme - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 måned	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrater; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede CI'er blev beregnet ved eksponentiering af Ls-gennemsnit for analysen og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af log-transformerede analyseresultater ved hjælp af en lineær regressionsmodel med baseline log-transformerede neutraliserende titre, infektionsstatus efter baseline og vaccinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analysen af 50 % neutraliserende antistof-titre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 4).

Analysen af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 4).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 5).

Tabel 4. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^e)	GMR ^c (95 % CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppessa mmenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicr on BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

- e. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- f. Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- g. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- i. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- j. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- k. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- l. 2-sidedt CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($< \text{median}$, $\geq \text{median}$) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- m. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er $> -10\%$.
- n. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er $> -5\%$.

Tabel 5. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titre; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccins virkning er vist i tabel 6.

Tabel 6. 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 n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 18 325 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 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 virkningspunkttestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 7.

Tabel 7. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N^a = 20 998 Tilfælde n1^b Overvågningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Tilfælde n1^b Overvågningstid^c (n2^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.

- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 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. Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- f. Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningstestimer på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 8), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 8. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationsvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxycenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;

- Død.
- a. n_1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- b. n_2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningsperioden.
- d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
- e. Total overvågningsperiode i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
- f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
- g. Total overvågningsperiode 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observerblindet effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 9. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 9. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1305 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børn fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 10.

Tabel 10. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging-formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titere^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ⁱ)	Opfyldte immunobridging-formål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titere^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus deriveteret fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen

af en booster dosis i alderen 5 til 11 er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 11.

Tabel 11. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetsstet – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2
Analyse	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

Virkning og immunogenicitet af et primært forløb med 3 doser hos spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år

Virkningsanalysen af studie 3 blev udført på den kombinerede population af deltagere i alderen 6 måneder til og med 4 år, baseret på bekræftede tilfælde blandt 873 deltagere i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen, og 381 deltagere i placebogruppen (randomiseringsforhold 2:1), som fik alle 3 doser studieintervention i løbet af den blinde opfølgingsperiode, da Omicron-varianten af SARS-CoV-2 (BA.2) var den fremherskende variant i kredsløb (dataafskæringsdato den 17. juni 2022).

Vaccinens effektivitetsresultater efter dosis 3 hos deltagerne i alderen 6 måneder til og med 4 år er vist i tabel 12.

Tabel 12. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 3 – blindet opfølgningsperiode – deltagere uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 3 – fase 2/3 – 6 måneder til 4 år – evaluerbar population for effektivitet (3 doser)

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 3 hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine 3 mikrog/dosis N^a=873 Tilfælde n1^b Overvågningstid^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Tilfælde n1^b Overvågningstid^c (n2^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI^e)
6 måneder til og med 4 år ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 til og med 4 år	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 måneder til og med 23 måneder	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Forkortelser: NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; VE = vaccinens effektivitet.

* Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (før 7 dage efter modtagelse af dosis 3) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt resultat ved besøg ved dosis 1, 1 måned efter dosis 2 (hvis tilgængeligt), dosis 3 (hvis tilgængeligt), SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1, dosis 2 og dosis 3 studiebesøg, og et negativt NAAT-resultat [næsepodning] ved ethvert ikke skemalagt besøg før 7 dage efter modtagelse af dosis 3) og uden nogen anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 3 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95 % konfidensinterval (CI) for VE er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Vaccinens effektivitet med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion svarede til effektiviteten hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Svær COVID-19-kriterierne (som beskrevet i protokollen, baseret på FDA-definitionen og modificeret for børn) var opfyldte i 12 tilfælde (8 COVID-19 mRNA-vaccine og 4 placebo) blandt deltagerne i alderen 6 måneder til 4 år. Blandt deltagere i alderen 6 måneder til og med 23 måneder var svær COVID-19-kriterierne opfyldte i 3 tilfælde (2 COVID-19 mRNA-vaccine og 1 placebo).

Immunogenicitetsanalyser er blevet udført hos immunbridging-undergruppen med 82 studie 3-deltagere i alderen 6 til 23 måneder, og 143 studie 3-deltagere i alderen 2 til 4 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 3 baseret på dataafskæringsdatoen 29. april 2022.

SARS-CoV-2 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) blev sammenlignet mellem en immunogenicitets-undergruppe af fase 2/3-deltagere i alderen 6 til 23 måneder og i alderen 2 til 4 år fra studie 3 1 måned efter det primære forløb med 3 doser, og en tilfældigt udvalgt undergruppe af studie 2 fase 2/3-deltagere i alderen 16 til 25 år 1 måned efter det primære forløb med 2 doser, ved brug af en mikroneutraliseringsanalyse mod referencestammen (USA_WA1/2020).

De primære immunbridging-analyser sammenlignede de geometriske gennemsnitstitre (ved brug af et geometrisk gennemsnitsforhold [GMR]) og seroresponsrater (defineret som at opnå en mindst 4 gange stigning i SARS-CoV-2 NT50 fra før dosis 1) hos den evaluerbare immunogenicitetspopulation af deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 3 hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder og i alderen 2 til 4 år og op til 1 måned efter dosis 2 hos deltagere i alderen 16

til 25 år. De præspecificerede immunbridging-kriterier blev opfyldt for både GMR- og seroresponsforskelle for begge aldersgrupper (tabel 13).

Tabel 13. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – immunbridging-undergruppe - deltagere i alderen 6 måneder til 4 år (studie 3) 1 måned efter dosis 3 og deltagere i alderen 16 til 25 år (studie 2) 1 måned efter dosis 2 – uden evidens for SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet							
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer) ^e							
Alder	N ^a	GMT ^b (95 % CI ^b) (1 måned efter dosis 3)	Alder	N ^a	GMT ^b (95 % CI ^b) (1 måned efter dosis 2)	Alder	GMR ^{c,d} (95 % CI)
2 til 4 år	143	1 535,2 (1 388,2; 1697,8)	16 til 25 år	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 til 4 år/16 til 25 år	1,30 (1,13; 1,50)
6 til 23 måned er	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 til 25 år	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 til 23 månede r/16 til 25 år	1,19 (1,00; 1,42)
Forskell i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet							
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer) ^e							
Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % CI ^g) (1 måned efter dosis 3)	Alder	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 måned efter dosis 2)	Alder	Forskell i seroresponsrater % ^h (95 % CI ^j)
2 til 4 år	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 til 4 år/16 til 25 år	1,2 (1,5; 4,2)
6 til 23 måned er	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 til 23 månede r/16 til 25 år	1,2 (3,4; 4,2)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter;

LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens [(op til 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3) blodprøvetagning)] for tidligere SARS-CoV-2-infektion [(dvs. N-bindinge antistof [serum] negativ ved dosis 1, dosis 3 (studie 3) og 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1-, dosis 2- og dosis 3-studiebesøg (studie 3), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3) blodprøvetagning)] og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt for GMT'er, og antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse både ved baseline og på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt for seroresponsrater.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (yngre aldersgruppe minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) erklæres immunbridging baseret på GMR, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR-forholdet er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.

- e. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus derivet fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciproke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt.
- g. Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.
- h. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (yngre aldersgruppe minus 16 til 25 år).
- i. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- j. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) erklæres immunobridging baseret på seroresponsrate, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i andele er større end -10,0 %, under forudsætning af, at immunobridging-kriterier baseret på GMR var opfyldt.

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).

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 placentale overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

- Når vaccinen overføres til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal bruges eller kasseres på den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal gennemstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske burde være blevet opdateret, så den afspejler opbevaringen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være gennemstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfrys igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til

- 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i løbet af den 10-ugers opbevaringsperiode ved temperaturer fra 2 °C and 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som omfatter op til 6 timers transporttid. 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,4 ml koncentrat til dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et rødbrunt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **rødbrunt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tømte op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan nedfrosne enkelte hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.

- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **2,2 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.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 2,2 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis opbevaret i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ubrugt vaccine skal bortskaffes inden for 12 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/1/20/1528/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et enkelt dosis- eller et flerdosis-hætteglas med et gråt låg. Må ikke fortyndes inden brug.

Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

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

Raxtozinameran er en enkeltstretet, 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 (Omicron XBB.1.5).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis administreres intramuskulært som en enkelt dosis på 0,3 ml til personer i alderen 12 år og ældre, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede personer i alderen 12 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Må ikke fortyndes inden brug.

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.

Enkeltdosis-hætteglas

Enkeltdosis-hætteglas med Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder 1 dosis a 0,3 ml vaccine.

- Udtræk en enkelt 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-dosis.
- Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Flerdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder 6 doser a 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 kanyler:

- 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.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Omicron XBB.1.5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinsens virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Omicron XBB.1.5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Baseret på foreliggende data for andre vaccinevarianter, kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan anvendes under amning.

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 Omicron XBB.1.5 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

Sikkerheden af Comirnaty Omicron XBB.1.5 er afledt af sikkerhedsdata fra den tidligere Comirnaty-vaccine.

Comirnaty 30 mikrog

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis oprindeligt godkendt Comirnaty-vaccine, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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 – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt ≥ 4 måneder efter den anden dosis af 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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blindede placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til

afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter efterfølgende booster-doser

Sikkerheden ved en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 12 år og ældre er bedømt ud fra sikkerhedsdata fra studier af en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 18 år og ældre.

En undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på 1,4 måneder op til en dataafskæringsdato den 11. marts 2022. De hyppigste bivirkninger hos disse deltagere var smerter på injektionsstedet ($> 70\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi og kulderystelser ($> 20\%$) og artralgi ($> 10\%$).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fik 305 voksne i alderen > 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 5 til 12 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder op til en dataafskæringsdato den 16. maj 2022. Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter Comirnaty-boosteren (tredje dosis). De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen > 55 år var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 40\%$), hovedpine ($> 20\%$), myalgi og kulderystelser ($> 10\%$).

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 50\%$), hovedpine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), kulderystelser ($> 10\%$) og ledsmerter ($> 10\%$).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring med Comirnaty 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 ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjældent ($< 1/10\ 000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring med Comirnaty efter markedsføring hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^h
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i

en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser af 50 % neutraliserende antistof-titre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 2).

Analysen af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 2).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 3).

Tabel 2. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^c)	GMR ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskell i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskell ^k (95 % CI ^l)	Forskell ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerende neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- 2-sidet CI, baseret på Miittinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -10 %.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -5 %.

Tabel 3. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mikrog

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccins virkning er vist i tabel 4.

Tabel 4. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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	143	95,1

	1,706 (13 549)	1,710 (13 618)	(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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virningen 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 virkningstestestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 5.

Tabel 5. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6	98	94,1

	0,994 (3 350)	0,966 (3 379)	(86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

- * Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved besøg 1 og 2) og som havde negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2 blev inkluderet i analysen.
- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
 - n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - Total overvågningstid i 1 000 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.
 - n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
 - Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 6), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 6. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
 - Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
 - Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
 - Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
 - Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n_1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n_2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
 - g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre – efter booster-dosis

Effektiviteten af en booster-dosis af Comirnaty blev baseret på en vurdering af 50 % neutraliserende antistoftiters (NT50) mod SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I dette studie blev booster-dosen administreret 5 til 8 måneder (median 7 måneder) efter den anden dosis. I studie 2 viste analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med 1 måned efter den primære serie hos personer i alderen 18 til 55 år, som ikke havde serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion i op til 1 måned efter booster-vaccinationen, non-inferioritet for både geometrisk middelværdi (GMR) og forskel i seroresponsrater. Serorespons for en deltager blev defineret som opnåelse af ≥ 4 -gange stigning i NT50 fra *baseline* (inden den primære serie). Disse analyser er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7. SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- og seroresponsrate sammenligning af 1 måned efter booster-dosis og 1 måned efter den primære serie – deltagere i alderen 18 til 55 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis* – immunogenicitetspopulation evaluerbar for booster-dosis[±]

	n	1 måned efter booster-dosis (95 % CI)	1 måned efter primær serie (95 % CI)	1 måned efter booster-dosis - 1 måned efter primær serie (97,5 % CI)	Opfyldte non-inferioritetsobjektiver (J/N)
Geometrisk middelværdi 50 % neutraliserende titer (GMT)^b	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4.5 % ^g (1.0 %, 7,9 % ^h)	J ⁱ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; J/N = ja/nej.

[†] SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvendte et fluorescerende *reporter*-virus afledt fra USA_WA1/2020-stammen og virusneutralisering aflæses på Vero-celle monolag. Prøve-NT50 defineres som den reciprokke serumfortynding, hvorved 50 % af virusset neutraliseres.

* Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (op til 1 måned efter modtagelse af en booster-dosis af Comirnaty) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ og SARS-CoV-2 ikke detekteret med NAAT [næsepodning]) og som havde en negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter booster-dosen blev inkluderet i analysen.

± Alle egnede deltagere, som havde fået 2 doser Comirnaty efter indledningsvis randomisering, hvor dosis 2 blev modtaget inden for det prædefinerede vindue (inden for 19 til 42 dage efter dosis 1), fik en booster-dosis af Comirnaty, havde mindst 1 gyldigt og bestemt immunogenicitetsresultat efter booster-dosen fra en blodprøve inden for et passende vindue (inden for 28 til 42 dage efter booster-dosen) og havde ikke nogen andre vigtige protokolafvigelser som vurderet af klinikerer.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater på begge prøvetidspunkter inden for det specificerede vindue.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titrenes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 97,5 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i analysens logaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen).
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for GMR er > 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.

- e. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved *baseline*, 1 måned efter dosis 2 og 1 måned efter booster-dosen inden for det specificerede vindue. Disse værdier er fællesnævnerne for beregningerne af procent.
- f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetidspunkt. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearsons metode.
- g. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (1 måned efter booster-dosis – 1 måned efter dosis 2).
- h. Justeret WALD 2-sidet CI for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- i. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for procentforskellen er > -10 %.

Relativ vaccinevirkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter booster-dosis

En interim virkningsanalyse af studie 4, et placebokontrolleret booster-studie udført hos ca. 10 000 deltagere i alderen 16 år og ældre, som blev rekrutteret fra studie 2, evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde akkumuleret fra mindst 7 dage efter booster-vaccinationen op til en dataafskæringsdato den 5. oktober 2021, hvilket udgør en median på 2,5 måneders opfølgning efter booster. Booster-dosen blev administreret 5 til 13 måneder (median 11 måneder) efter den anden dosis. Vaccinevirkningen af Comirnaty booster-dosen efter den primære serie i forhold til booster-gruppen med placebo, som kun fik den primære serie, blev vurderet.

Informationen om den relative vaccinevirkning for deltagere i alderen 16 år og ældre uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 8. Den relative vaccinevirkning hos deltagere med eller uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 88,5 % til 97,9 %), hvilket var sammenligneligt med virkningen observeret hos deltagere uden evidens for tidligere infektion. Primære COVID-19-tilfælde observeret fra 7 dage efter booster-vaccinationen var 7 primære tilfælde i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfælde i placebogruppen.

Tabel 8. Vaccinevirkning – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccinationen – deltagere i alderen 16 år og ældre uden evidens for infektion – evaluerbar virkningspopulation

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-dosis hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	Comirnaty N ^a =4 695 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =4 671 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Relativ vaccinevirkning ^e % (95 % CI ^f)
Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

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

- a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 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 booster-vaccinationen til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Relativ vaccinevirkning af Comirnaty booster-gruppen i forhold til placebogruppen (non-booster).
- f. Tosidet konfidensinterval (CI) for relativ virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

Virningen af en booster-dosis med Comirnaty (30 mikrog) hos personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dosis) er deduceret fra immunogenicitetsdata fra et uafhængigt åbent, klinisk fase 1/2-studie (NCT04889209) udført af National Institutes of Health (NIH) i USA. I dette studie fik voksne (i alderen fra 19 til 80 år), der havde gennemført den primære vaccination med 2 doser Moderna 100 mikrog (N = 51, gennemsnitsalder 54±17), én dosis Janssen (N = 53, gennemsnitsalder 48±14) eller 2 doser Comirnaty 30 mikrog (N = 50, gennemsnitsalder 50±18) mindst 12 uger inden de indgik i studiet, og som ikke rapporterede om tidligere SARS-CoV-2-infektion, en booster-dosis af Comirnaty (30 mikrog). Boostet med Comirnaty inducerede en stigning i GMR for neutraliserende titre på 36, 12 og 20 gange efter primære doser med hhv. Janssen, Moderna og Comirnaty

Heterolog boosting med Comirnaty blev også evalueret i CoV-BOOST-studiet (EudraCT 2021-002175-19), et randomiseret, kontrolleret, fase 2-multicenterstudie af en tredje dosis booster-vaccination med COVID-19, hvor 107 voksne deltagere (medianalder 71 år, interkvartil-interval fra 54 til 77 år) blev randomiseret mindst 70 dage efter 2 doser af AstraZeneca COVID-19-vaccinen. Efter det primære forløb med AstraZeneca COVID-19-vaccine, steg GMR for pseudovirus (vildtype), neutraliserende antistof NT50 21,6 gange med heterolog Comirnaty-booster (n = 95).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen > 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I en interimanalyse af en undergruppe fra studie 4 (undergruppe E) fik 305 deltagere i alderen > 55 år, som havde gennemført en serie med 3 doser Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 5 til 12 måneder efter de fik dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I undergruppe D [en undergruppe af studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)] fik 325 deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 9.

Tabel 9. Resumé af immunogenicitetsdata fra deltagere i C4591031 undergruppe D (kohorte 2 fuldstændigt udvidet sæt) og undergruppe E (udvidet kohorte immunogenicitetsundergruppe), som fik Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dosis) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis – evaluerbar immunogenicitetspopulation

GMT	Dosis/ Tidspunkt for prøvetagning ^a	Undergruppe D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrog		Undergruppe E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrog	
		N ^b	GMT (95 % CI ^d)	N ^b	GMT (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 måned	228	1 063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3 999,0 (3 529,5; 4531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 måned	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Seroresponstrate 1 måned efter dosis 4		N ^c	n ^e (%) (95 % CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95 % CI ^f)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 måned	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)
--------------------------------------------------------------------	-----------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Mediantiden fra dosis 3 til dosis 4 af Comirnaty 30 mikrog er 4,0 måneder for undergruppe D kohorte 2, og 6,3 måneder for undergruppe E udvidet kohorte.

Bemærk: Undergruppe D fuldstændigt udvidet sæt = kohorte 2 eksklusiv sentinelgruppen, undergruppe E immunogenicitetsundergruppe = en tilfældig prøve på 230 deltagere i hver vaccinegruppe udvalgt fra den udvidede kohorte.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationen) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved studievaccinationsbesøget og 1 måned efter studievaccinationsbesøget, negativt NAAT-resultat [nåsepodning] ved studievaccinationsbesøget og ved ethvert ikke skemalagt besøg inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationsbesøget) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19, blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden studievaccinationen). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på både tidspunktet inden vaccination og det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.

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).

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 placentalt overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

18 måneder ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 flerdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 18 måneders opbevaringstid.

- Når vaccinen flyttes til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal anvendes eller bortskaffes inden den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal overstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske skal være opdateret, så den angiver udløbsdatoen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være overstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

- Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, inden for den 10 ugers opbevaringsperiode mellem 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer på 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Åbnet hætteglas

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C, som omfatter op til 6 timers transporttid. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmetoden udelukker risiciene 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.

Opbevaringsforhold efter optøning og første åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Comirnaty Omicron XBB.1.5-dispersion leveres i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et gråt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.

- Enkeldosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltosis-hætteglas op.
- Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeldosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

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)

Enkeldosis-hætteglas

EU/1/20/1528/018

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hættesglas med et orange låg, som skal fortyndes inden brug.

Et hættesglas (1,3 ml) indeholder 10 doser a 0,2 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,2 ml) indeholder 10 mikrogram raxtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Raxtozinameran er en 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 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos børn fra 5 til 11 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis administreres intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml til børn i alderen 5 til 11 år, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede personer i alderen 5 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis må kun anvendes til børn i alderen 5 til 11 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 doser a 0,2 ml vaccine. For at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Omicron XBB.1.5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Omicron XBB.1.5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Baseret på foreliggende data for andre vaccinevarianter, kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan anvendes under amning.

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 Omicron XBB.1.5 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

Sikkerheden af Comirnaty Omicron XBB.1.5 er afledt af sikkerhedsdata fra den tidligere Comirnaty-vaccine.

Comirnaty

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blinde opfølgingsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>50\%$), hovedpine ($>30\%$), rødme og hævelse på injektionsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, kulderystelser og diarré ($>10\%$).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 70 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 30 %), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse (> 10 %).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrogram, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12,620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 113 deltagere i alderen 5 til 11 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5mikrog) 2,6 til 8,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,6 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 40\%$), hovedpine ($> 20\%$) og muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet ($> 60\%$), træthed ($> 50\%$), hovedpine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), kulderystelser ($> 10\%$) og ledsmerter ($> 10\%$).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring med Comirnaty efter markedsføring hos personer i alderen 5 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjældent ($< 1/10\ 000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring med Comirnaty efter markedsføring hos personer i alderen 5 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ⁱ
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos børn fra 5 til 11 år.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i

en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 modtog 103 deltagere i alderen 5 til 11 år, som tidligere havde modtaget en primær serie på 2 doser og booster-dosis med Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultaterne omfatter immunogenicitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty. Hos deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en fjerde dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, og deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en tredje dosis af Comirnaty, var hhv. 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte generelt tilsvarende Omicron BA.4/BA.5-specifikke neutraliserende titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der fik 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Vaccineimmunogenicitetsresultaterne efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 5 til 11 år er vist i tabel 2.

Tabel 2. Studie 6 – Geometrisk middelværdi og geometriske middeltitre – deltagere med eller uden evidens for infektion – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Tidspunkt er for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrog
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 måned	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referencestamme - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 måned	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrater; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede CI'er blev beregnet ved eksponentiering af Ls-gennemsnit for analysen og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af log-transformerede analyseresultater ved hjælp af en lineær regressionsmodel med baseline log-transformerede neutraliserende titre, infektionsstatus efter baseline og vaccinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analysen af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 3).

Analysen af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 3).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliserings analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppesa mmenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^c)	GMR ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamm e – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliserings analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppesa mmenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicr on BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen ≥ 4 × LLOQ for et serorespons.

a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.

b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til 0,5 × LLOQ.

- c. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- e. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- f. Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- g. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- i. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- j. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- k. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- l. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- m. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -10 %.
- n. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er > -5 %.

Tabel 4. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95 % CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95 % CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titre; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccins virkning er vist i tabel 5.

Tabel 5. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 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.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 6.

Tabel 6. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 7), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 7. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);

- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
 - Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
 - Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
 - Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningsstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningsperiode i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
 - g. Total overvågningsperiode 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet

effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 8. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 8. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1305 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børn fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 9.

Tabel 9. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging -formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliseren de titere^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ^f)	Opfyldte immunobridging -formål ^k (J/N)
Serorespon- srate (%) for 50 % neutraliseren de titere^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus derivet fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.

- g. n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- h. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- i. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- j. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- k. Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 år er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetsstet – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2
Analyse	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

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).

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 placentalt overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

18 måneder ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frosset ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 18 måneders opbevaringstid.

- Når vaccinen overføres til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal bruges eller kasseres på den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal gennemstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske burde være blevet opdateret, så den afspejler opbevaringen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være gennemstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til

- 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i løbet af den 10-ugers opbevaringsperiode ved temperaturer fra 2 °C and 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som omfatter op til 6 timers transporttid. 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,3 ml koncentrat til dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et orange flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling. Hvert hætteglas indeholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **orange plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (børn fra 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 4 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tømte op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,3 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 til børn i alderen 5 til 11 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.

- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 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/1/20/1528/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et enkelt dosis- eller et flerdosis-hætteglas med et blått låg. Må ikke fortyndes inden brug.

Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,3 ml) indeholder 10 mikrogram raxtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Raxtozinameran er en enkeltstretet, 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 (Omicron XBB.1.5).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion.

Vaccinen er en klar til let opaliserende frossen dispersion (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos børn i alderen 5 til 11 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion administreres intramuskulært som en enkelt dosis på 0,3 ml til børn i alderen 5 til 11 år, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 5 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram)/dosis må kun anvendes til børn i alderen 5 til 11 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se produktresuméet for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Må ikke fortyndes inden brug.

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.

Enkeldosis-hætteglas

Enkeldosis-hætteglas med Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder 1 dosis a 0,3 ml vaccine.

- Udtræk en enkelt 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-dosis.
- Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Flerdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder 6 doser a 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 kanyler:

- 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.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) bryst smerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Omicron XBB.1.5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede 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 Omicron XBB.1.5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Omicron XBB.1.5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditeten.

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Baseret på foreliggende data for andre vaccinevarianter, kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 anvendes under graviditeten.

Amning

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under amning.

Der forventes imidlertid ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med vaccinen, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen med den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan anvendes under amning.

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 Omicron XBB.1.5 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

Sikkerheden af Comirnaty Omicron XBB.1.5 er afledt af sikkerhedsdata fra den tidligere Comirnaty-vaccine.

Comirnaty

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af den oprindeligt godkendte Comirnaty-vaccine 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blinde opfølgingsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (>80 %), træthed (>50 %), hovedpine (>30 %), rødme og hævelse på injektionsstedet (\geq 20 %), myalgi, kulderystelser og diarré (> 10 %).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 70 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 30 %), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse (> 10 %).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i \geq 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 90 %), træthed og hovedpine (> 70 %), myalgi og kulderystelser (> 40 %), artralgi og pyreksi (> 20 %).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrog, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blinde opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i \geq 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i \geq 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter

2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 40 %), myalgi (> 30 %), kulderystelser og artralgi (> 20 %).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik.

Omicron-tilpasset Comirnaty

Børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 113 deltagere i alderen 5 til 11 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5mikrog) 2,6 til 8,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,6 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 20 %) og muskelsmerter (> 10 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 50 %), hovedpine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), kulderystelser (> 10 %) og ledsmerter (> 10 %).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ 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 og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring efter markedsføring af Comirnaty hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ⁱ
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppeghedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos børn fra 5 til 11 år.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige

drengene og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 modtog 103 deltagere i alderen 5 til 11 år, som tidligere havde modtaget en primær serie på 2 doser og booster-dosis med Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultaterne omfatter immunogenicitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty. Hos deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en fjerde dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, og deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en tredje dosis af Comirnaty, var hhv. 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte generelt tilsvarende Omicron BA.4/BA.5-specifikke neutraliserende titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der fik 3 doser Comirnaty. Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Vaccineimmunogenicitetsresultaterne efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 5 til 11 år er vist i tabel 2.

Tabel 2. Studie 6 – Geometrisk middelværdi og geometriske middeltitre – deltagere med eller uden evidens for infektion – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Tidspunkter for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrog
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 måned	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referencestamme - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 måned	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrater; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede CI'er blev beregnet ved eksponentiering af Ls-gennemsnit for analysen og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af log-transformerede analyseresultater ved hjælp af en lineær regressionsmodel med baseline log-transformerede neutraliserende titre, infektionsstatus efter baseline og vaccinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 3).

Analyser af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til

55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 3).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 4).

Tabel 3. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliserings analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppesa sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^c)	GMR ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliserings analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppesa sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen ≥ 4 × LLOQ for et serorespons.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er $> -10 \%$.
- Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er $> -5 \%$.

Tabel 4. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccins virkning er vist i tabel 5.

Tabel 5. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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.
- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
 - n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - Total overvågningstid i 1 000 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.
 - n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - Tosidet 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 virkningstestestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 6.

Tabel 6. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 7), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 7. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);

- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO)];
 - Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
 - Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
 - Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningsstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningsperiode i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
 - g. Total overvågningsperiode 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet

effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 8. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 8. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1305 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børnene fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 9.

Tabel 9. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging-formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titer^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ⁱ)	Opfyldte immunobridging-formål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [nåsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (nåsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus deriveret fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.

- k. Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetssæt – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2
Analyse	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

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).

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 placentalt overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

18 måneder ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeldosis-hætteglas

Når pakninger med 10 enkeltosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas

Når pakninger med 10 flerdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 18 måneders opbevaringstid.

- Når vaccinen flyttes til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal anvendes eller bortskaffes inden den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal overstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske skal være opdateret, så den angiver udløbsdatoen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være overstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

- Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, inden for den 10 ugers opbevaringsperiode mellem 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer på 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Åbnet hætteglas

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C, som omfatter op til 6 timers transporttid. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre åbningsmetoden udelukker risiciene 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.

Opbevaringsforhold efter optøning og første åbning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersion leveres i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et blå flip-off plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Et flerdosis-hætteglas (2,25 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **blåt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (børn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en klar til let opaliserende dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 til børn i alderen 5 til 11 år.

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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

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)

Enkeltdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/022

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Et hætteglas (0,4 ml) indeholder 10 doser a 0,2 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,2 ml) indeholder 3 mikrogram raxtozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Raxtozinameran er en 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 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år uden tidligere gennemførelse af et COVID-19 primært forløb eller tidligere SARS-CoV-2-infektion

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis administreres intramuskulært efter fortynding i et primært forløb med 3 doser (hver på 0,2 ml). Det anbefales at administrere den anden dosis 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis administreret mindst 8 uger efter den anden dosis (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hvis et barn fylder 5 år mellem doserne i deres primære forløb, skal han/hun gennemføre det primære forløb med det samme dosisniveau på 3 mikrogram.

Spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år med tidligere gennemførelse af et COVID-19 primært forløb eller tidligere SARS-CoV-2-infektion

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis administreres intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede i alderen 6 måneder til 4 år

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Udskiftning

Det primære forløb kan bestå af enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombination), men må ikke overstige det samlede antal doser, der kræves til et primært forløb. Det primære forløb må kun administreres én gang.

Det er ikke klarlagt, om Comirnaty kan udskiftes med COVID-19-vacciner fra andre fremstillere.

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til børn fra 5 til 11 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 doser a 0,2 ml vaccine. For at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Hos spædbørn fra 6 til under 12 måneder er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret. Hos personer i alderen 1 år og ældre er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret eller deltamusklen.

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 flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjertefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

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 og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnaty Omicron XBB.1.5's virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

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

Begrænsninger i vaccinenes virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty Omicron XBB.1.5 og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion er ikke beregnet til personer over 5 år.

For detaljer om brug hos personer over 5 år henvises til produktresuméet for andre formuleringer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Comirnaty Omicron XBB.1.5 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner. Nogle af virkningerne nævnt i pkt. 4.8 kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerheden af Comirnaty Omicron XBB.1.5 er afledt af sikkerhedsdata fra den tidligere Comirnaty-vaccine.

Comirnaty

Spædbørn i alderen 6 til 23 måneder – efter 3 doser

I en analyse af studie 3 (fase 2/3) var 1 776 spædbørn (1 178 oprindeligt godkendt Comirnaty 3 mikrog og 598 placebo) 6 til 23 måneder. Baseret på data i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskærings-datoen den 29. april 2022 er 570 spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, som fik et primært forløb med 3-doser (386 Comirnaty 3 mikrog og 184 placebo) blevet fulgt i en median på 1,3 måneder efter den tredje dosis.

Den hyppigste bivirkning hos spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, som fik et vilkårligt primært dosisforløb omfattede irritabilitet (> 60 %), døsigthed (> 40 %), nedsat appetit (> 30 %), ømhed på injektionsstedet (> 20 %), rødme på injektionsstedet og feber (> 10 %).

Børn i alderen 2 til 4 år – efter 3 doser

I en analyse af studie 3 (fase 2/3) var 2 750 børn (1 835 Comirnaty 3 mikrog og 915 placebo) 2 til 4 år. Baseret på data i den blindede placebokontrollerede opfølgingsperiode op til afskærings-datoen den 29. april 2022 er 886 børn i alderen 2 til 4 år, som fik et primært forløb med 3-doser (606 Comirnaty 3 mikrog og 280 placebo) blevet fulgt i en median på 1,4 måneder efter den tredje dosis.

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 2 til 4 år, som fik et vilkårligt primært *dosisforløb* omfattede smerter på injektionsstedet og træthed (> 40 %), rødme på injektionsstedet og feber (> 10 %).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

I studie 3 fik i alt 3 109 børn fra 5 til 11 år mindst 1 dosis af Comirnaty 10 mikrogram, og i alt 1 538 børn fra 5 til 11 år fik placebo. På analysetidspunktet i studie 3 fase 2/3 med data op til afskæringsdatoen den 20. maj 2022 er 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) børn blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis i den placebokontrollerede, blinde opfølgningsperiode. Sikkerhedsevalueringen i studie 3 er stadig i gang.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos deltagere fra 5 til 11 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>50\%$), hovedpine ($>30\%$), rødme og hævelse på injektionsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, kulderystelser og diarré ($>10\%$).

Børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

I en undergruppe fra studie 3 fik i alt 401 børn fra 5 til 11 år en booster-dosis Comirnaty 10 mikrog mindst 5 måneder (interval 5 til 9 måneder) efter at have gennemført den primære serie. Analysen af undergruppen i studie 3, fase 2/3 er baseret på data op til afskæringsdatoen 22. marts 2022 (median opfølgningstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter det primære forløb. De hyppigste bivirkninger hos børn fra 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet ($>70\%$), træthed ($>40\%$), hovedpine ($>30\%$), myalgi, kulderystelser, rødme på injektionsstedet og hævelse ($>10\%$).

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis.

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. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>90\%$), træthed og hovedpine ($>70\%$), myalgi og kulderystelser ($>40\%$), artralgi og pyreksi ($>20\%$).

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty 30 mikrogram, og i alt 22 021 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 Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blinde opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12,620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($>80\%$), træthed ($>60\%$), hovedpine ($>50\%$), myalgi ($>40\%$), 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.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter booster-dosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi ($> 30\%$), kulderystelser og artralgi ($> 20\%$).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Spædbørn i alderen 6 til 23 måneder – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 39 deltagere i alderen 6 til 23 måneder, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) 2,1 til 8,6 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder var irritabilitet ($> 20\%$), nedsat appetit ($> 10\%$) og dødsighed ($> 10\%$).

Børn i alderen 2 til 4 år – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 124 deltagere i alderen 2 til 4 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) 2,2 til 8,6 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,8 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 2 til 4 år var smerter på injektionsstedet ($> 30\%$) og træthed ($> 20\%$).

Børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fik 113 deltagere i alderen 5 til 11 år, som havde gennemført 3 doser Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrog) 2,6 til 8,5 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,6 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 5 til 11 år var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 20 %) og muskelsmerter (> 10 %).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter en booster-dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dosis)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fik 107 deltagere i alderen 12 til 17 år, 313 deltagere i alderen 18 til 55 år og 306 deltagere i alderen 56 år og ældre, som havde fået 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder efter at de havde fået dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, havde en median opfølgningstid på mindst 1,5 måneder.

Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dosis) svarede til den, der blev observeret efter 3 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 12 år og ældre var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 50 %), hovedpine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), kulderystelser (> 10 %) og ledsmerter (> 10 %).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og fra erfaring med Comirnaty efter markedsføring hos personer i alderen 6 måneder og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjældent ($< 1/10\ 000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 samt fra erfaring med Comirnaty efter markedsføring hos personer i alderen 6 måneder og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt ^f , pruritus, urticaria, angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit ^g
Psyriske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet ^k
	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, døsig ^h
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjældent	Akut perifer ansigtsslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjældent	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e

Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^l
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet ^k , træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet ^h
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

- Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8\%$) end efter primære ($\leq 0,9\%$) doser af vaccinen.
- Hyppighedskategorien for angioødem var sjælden.
- I løbet af sikkerhedsopfølgingsperioden 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. Debut var 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.
- Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- Henviser til den vaccinerede arm.
- Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- Rødme på injektionsstedet forekom med en større hyppighed (meget almindelig) hos deltagere fra 6 måneder til 11 år.
- Hyppighedskategorien for udslæt var almindelig hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- Hyppighedskategorien for nedsat appetit var almindelig hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- Irritabilitet, ømhed på injektionsstedet og døsighed gælder for deltagere i alderen 6 til 23 måneder.
- De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

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, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

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

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenicitet hos spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 fik 60 deltagere i alderen 6 måneder til 4 år en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) efter modtagelse af 3 tidligere doser Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til dispersion. Resultaterne omfatter immunogenicitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 6 måneder til 4 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til dispersion.

1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) fremkaldte en booster-dosis med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) højere Omicron BA.4-5 specifikke neutraliserende titre (uanset baseline SARS-CoV-2-status), sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der modtog 3 doser Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til dispersion. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Resultaterne fra vaccineimmunogenicitet efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 6 måneder til 4 år er vist i tabel 2.

Tabel 2. Geometriske middeltitre – Studie 6 delmængde – deltagere med eller uden evidens for infektion – 6 måneder til 4 år – evaluerbar immunogenitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Aldersgruppe	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 3 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3	
			n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	6 måneder til og med 4 år	Inden vaccination	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 måned	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referencestamme - NT50 (titer) ^d	6 måneder til og med 4 år	Inden vaccination	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 måned	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos børn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 6 modtog 103 deltagere i alderen 5 til 11 år, som tidligere havde modtaget en primær serie på 2 doser og booster-dosis med Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultaterne omfatter immunogenitetsdata fra en komparatorundergruppe af deltagere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fik 3 doser Comirnaty. Hos deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en fjerde dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, og deltagere i alderen 5 til 11 år, som fik en tredje dosis af Comirnaty, var hhv. 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned efter en booster-dosis (fjerde dosis) med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte generelt tilsvarende Omicron BA.4/BA.5-specifikke neutraliserende titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen, der fik 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fremkaldte også tilsvarende referencestammespecifikke titre, sammenlignet med titrene i komparatorgruppen.

Vaccineimmunogenitetsresultaterne efter en booster-dosis hos deltagere i alderen 5 til 11 år er vist i tabel 3.

Tabel 3. Studie 6 – Geometrisk middelværdi og geometriske middeltitre – deltagere med eller uden evidens for infektion – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutralisering analyse	Tidspunkter for prøvetagning ^a	Vaccinegruppe (som tildelt/randomiseret)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrog Dosis 4 og 1 måned efter dosis 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrog Dosis 3 og 1 måned efter dosis 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrog
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 måned	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referencestamme - NT50 (titer) ^e	Inden vaccination	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 måned	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrater; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationsyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede CI'er blev beregnet ved eksponentiering af Ls-gennemsnit for analysen og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af log-transformerede analyseresultater ved hjælp af en lineær regressionsmodel med baseline log-transformerede neutraliserende titre, infektionsstatus efter baseline og vaccinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster (fjerde dosis)

I en analyse af en undergruppe fra studie 5 fik 105 deltagere i alderen 12 til 17 år, 297 deltagere i alderen 18 til 55 år og 286 deltagere i alderen 56 år og ældre, der tidligere havde fået en primær serie på 2 doser og en booster-dosis med Comirnaty, en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltagere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og ældre var hhv. 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analysen af 50 % neutraliserende antistof-titre (NT50) mod Omicron BA.4-5 og mod referencestammen blandt deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, sammenlignet med en undergruppe af deltagere fra studie 4, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty, viste superioritet af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i forhold til Comirnaty, baseret på geometrisk middelværdi (GMR), og noninferioritet baseret på forskel i seroresponsrater med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet af anti-referencestamme immunrespons baseret på GMR (tabel 4).

Analysen af NT50 mod Omicron BA.4/BA.5 blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre, der fik en booster (fjerde dosis) af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5, viste noninferioritet af anti-Omicron BA.4-5 respons blandt deltagere i alderen 18 til 55 år, sammenlignet med deltagere i alderen 56 år og ældre for både GMR og forskel i seroresponsrater (tabel 4).

Studiet vurderede også niveauet af NT50 af anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referencestammer før-vaccination og 1 måned efter vaccination hos deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) (tabel 5).

Tabel 4. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdele af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra en undergruppe fra studie 4 - deltagere med eller uden tegn på SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe sammenligning	Vaccinegruppe sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56 år	≥ 56 år Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^e)	GMR ^c (95 % CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet								
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe fra studie 4 Comirnaty		Aldersgruppessa mmenligning	Vaccinegruppe sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og ældre		56 år og ældre		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 til og med 55 år/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)	Forskel ^k (95 % CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; LS = mindste kvadrat; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline. Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen ≥ 4 × LLOQ for et serorespons.

- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til 0,5 × LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af forskellen mellem LS-gennemsnit og de tilsvarende CI'er baseret på analyse af logaritmisk transformerede neutraliserende titre ved hjælp af en lineær regressionsmodel med termer for neutraliserende titer ved baseline (log-skala) og vaccinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

- e. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67.
- f. Superioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 1.
- g. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse ved både tidspunktet for prævaccination og det givne prøvetagningstidspunkt. Denne værdi er fællesnævneren for beregningen af procent.
- i. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- j. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearson-metode.
- k. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel.
- l. 2-sided CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden stratificeret efter neutraliserende titerkategori ved baseline ($< \text{median}$, $\geq \text{median}$) for forskellen i andele. Medianen af neutraliserende titre ved baseline blev beregnet på baggrund af de puljede data i 2 komparatorgrupper.
- m. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er $> -10\%$.
- n. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i procentdele af deltagere med serorespons er $> -5\%$.

Tabel 5. Geometriske middeltitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergrupper fra studie 5 – før og 1 måned efter booster (fjerde dosis) – deltagere på 12 år og ældre – med eller uden evidens for infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og ældre	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 måned	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referencestamme – NT50 (titer) ^d	Inden vaccination	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 måned	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NT50 = 50 % neutraliserende titre; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- a. Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- b. N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- c. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved hjælp af en valideret analyseplatform med 384 brønde (originalstamme [USA-WA1/2020, isoleret i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 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 – efter 2 doser

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 af den oprindeligt godkendte COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. 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-/plasma præparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

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/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccinsens virkning er vist i tabel 6.

Tabel 6. 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 n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 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.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 7.

Tabel 7. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved 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.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 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.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningstestestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 8), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 8. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Placebo Tilfælde n1^a Overvågningstid (n2^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;

- Indlæggelse på en intensivafdeling;
 - Død.
- a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
 - b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
 - c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af Clopper and Pearson-metoden, justeret til overvågningstiden.
 - d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
 - e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
 - f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
 - g. 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.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgingsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) 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. Virkningspunkttestimatet 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 virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 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.

Virkning og immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter 2 doser

Studie 3 er et fase 1/2/3-studie, der består af en åben, vaccinedosis-findende del (fase 1), og en multicenter, multinational, randomiseret, saltvands-placebokontrolleret, observatørblindet effektivitetsdel (fase 2/3), der har inkluderet deltagere fra 5 til 11 år. Størstedelen (94,4 %) af de randomiserede vaccinemodtagere fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1.

Indledende beskrivende effektivitetsresultater for vaccinen hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 9. Der blev ikke observeret nogen tilfælde af

COVID-19, hverken i vaccinegruppen eller i placebogruppen, hos deltagere med evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Tabel 9. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2: Uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 2 – fase 2/3 –børn fra 5 til 11 år evaluerbar population for effektivitet

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	COVID-19 mRNA-vaccine 10 mikrog/dosis N^a=1 305 Tilfælde n1^b Overvågningstid^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Tilfælde n1^b Overvågningstid^c (n2^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI)
Børn fra 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomer omfattede: feber; ny eller øget hoste, ny eller øget stakåndethed, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyopdukket tab af smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagere, som ikke havde nogen evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2, blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.

En præspecificeret hypotesedrevet virkningsanalyse blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I virkningsanalysen for studie 3 hos børn i alderen 5 til 11 år uden evidens for tidligere infektion, var der 10 tilfælde hos 2 703 deltagere, som fik vaccinen, og 42 tilfælde ud af 1 348, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 88,2 % (95 % konfidensinterval 76,2, 94,7) i løbet af den periode, hvor delta-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 12 tilfælde hos de 3 018, som fik vaccinen, og 42 tilfælde hos 1 511 deltagere, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 85,7 % (95 % konfidensinterval 72,4, 93,2).

I studie 3 viste en analyse af SARS-CoV-2 50 % neutraliserende titre (NT50) 1 måned efter dosis 2 i en vilkårligt udvalgt undergruppe af deltagere effektivitet ved immunobridging af immunrespons, der sammenlignede børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen af studie 3 med deltagere fra 16 til 25 år i fase 2/3-delen af studie 2, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der opfyldte de præspecificerede immunobridging-kriterier for både den geometriske middelværdi (GMR) og serorespons-forskelle med serorespons defineret som opnåelse af en stigning på mindst 4 gange af SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dosis 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned efter dosis 2 hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) til GMR for unge voksne fra 16 til 25 år var 1,04 (2-sidet 95 % CI: 0,93; 1,18). Blandt deltagerne uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, havde 99,2 % af børn fra 5 til 11 år og 99,2 % af deltagerne fra 16 til 25 år et serorespons 1 måned efter dosis 2. Forskellen i andelen

af deltagere, som havde et serorespons mellem de 2 aldersgrupper (børn – unge voksne) var 0,0 % (2-sidet 95 % CI: -2,0 %; 2,2 %). Denne information er vist i tabel 10.

Tabel 10. Resumé af geometrisk middelværdi for 50 % neutraliserende titere, og forskellen i procent deltagere med serorespons – sammenligning af børn fra 5 til 11 år (studie 3) med deltagere fra 16 til 25 år (studie 2) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenicitetspopulation

		COVID-19 mRNA-vaccine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrog/dosis 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrog/dosis 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMT ^c (95 % CI ^c)	GMR ^d (95 % CI ^d)	Opfyldte immunobridging-formålet ^e (J/N)
Geometrisk middel 50 % neutraliserende titere^f (GMT^c)	1 måned efter dosis 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Forskel % ⁱ (95 % CI ⁱ)	Opfyldte immunobridging-formål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titere^f	1 måned efter dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden 1 måned efter dosis 2 blodprøvetagning) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved dosis 1-besøg og 1 måned efter dosis 2, SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1- og dosis 2-besøg og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2-blodprøvetagning) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses et analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater inden vaccination og 1 måned efter dosis 2. Disse værdier er også de anvendte nævnere i procentberegningerne for serorespons-hyppigheder.
- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- Immunobridging baseret på GMT erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt ved at anvende SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus deriveteret fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciprokke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- n = Antal deltagere med serorespons baseret på NT50 1 måned efter dosis 2.
- Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper and Pearsons metode.
- Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- Immunobridging baseret på serorespons-hyppighed erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for den seropositive forskel er over -10,0 %.

Immunogenicitet hos børn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – efter booster-dosis

Der blev givet en booster-dosis Comirnaty til 401 tilfældigt udvalgte deltagere i studie 3. Virkningen af en booster dosis i alderen 5 til 11 er deduceret fra immunogenicitet. Immunogeniciteten af dette blev vurderet gennem NT50 mod referencestammen for SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig stigning i GMT'er hos personer fra 5 til 11 år, som ikke havde nogen serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2 og booster-dosen. Denne analyse er opsummeret i tabel 11.

Tabel 11. Resumé af geometriske middeltiters – NT50 – deltagere uden evidens for infektion – fase 2/3 – immunogenicitetssæt – fra 5 til 11 år – evaluerbar immunogenicitetspopulation

Analyse	Tidspunkt for prøvetagning ^a		
	1 måned efter booster-dosis (n ^b =67) GMT ^c (95 % CI ^c)	1 måned efter dosis 2 (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 måned efter booster-dosis/ 1 måned efter dosis 2 GMR ^d (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMR = geometrisk middelværdi, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- n = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den given dosis/det given prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (1 måned efter booster-dosis minus 1 måned efter dosis 2) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).

Virkning og immunogenicitet af et primært forløb med 3 doser hos spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år

Virkningsanalysen af studie 3 blev udført på den kombinerede population af deltagere i alderen 6 måneder til og med 4 år, baseret på bekræftede tilfælde blandt 873 deltagere i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen, og 381 deltagere i placebogruppen (randomiseringsforhold 2:1), som fik alle 3 doser studieintervention i løbet af den blindede opfølgingsperiode, da Omicron-varianten af SARS-CoV-2 (BA.2) var den fremherskende variant i kredsløb (dataafskæringsdato den 17. juni 2022).

Vaccinens effektivitetsresultater efter dosis 3 hos deltagerne i alderen 6 måneder til og med 4 år er vist i tabel 12.

Tabel 12. Vaccinens effektivitet – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 3 – blindet opfølgingsperiode – deltagere uden evidens for infektion før 7 dage efter dosis 3 – fase 2/3 – 6 måneder til 4 år – evaluerbar population for effektivitet (3 doser)

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 3 hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine 3 mikrog/dosis N^a=873 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=381 Tilfælde n¹^b Overvågningstid^c (n²^d)	Vaccinens effektivitet % (95 % CI^e)
6 måneder til og med 4 år ^c	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 til og med 4 år	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 måneder til og med 23 måneder	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Forkortelser: NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; VE = vaccinens effektivitet.

* Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (før 7 dage efter modtagelse af dosis 3) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt resultat ved besøg ved dosis 1, 1 måned efter dosis 2 (hvis tilgængeligt), dosis 3 (hvis tilgængeligt), SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1, dosis 2 og dosis 3 studiebesøg, og et negativt NAAT-resultat [næsepodning] ved ethvert ikke skemalagt besøg før 7 dage efter modtagelse af dosis 3) og uden nogen anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n¹ = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde fra 7 dage efter dosis 3 til slutningen af overvågningsperioden.
- n² = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95 % konfidensinterval (CI) for VE er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Vaccinens effektivitet med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion svarede til effektiviteten hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion.

Svær COVID-19-kriterierne (som beskrevet i protokollen, baseret på FDA-definitionen og modificeret for børn) var opfyldte i 12 tilfælde (8 COVID-19 mRNA-vaccine og 4 placebo) blandt deltagerne i alderen 6 måneder til 4 år. Blandt deltagere i alderen 6 måneder til og med 23 måneder var svær COVID-19-kriterierne opfyldte i 3 tilfælde (2 COVID-19 mRNA-vaccine og 1 placebo).

Immunogenicitetsanalyser er blevet udført hos immunbridging-undergruppen med 82 studie 3-deltagere i alderen 6 til 23 måneder, og 143 studie 3-deltagere i alderen 2 til 4 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter dosis 3 baseret på dataafskæringsdatoen 29. april 2022.

SARS-CoV-2 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) blev sammenlignet mellem en immunogenicitets-undergruppe af fase 2/3-deltagere i alderen 6 til 23 måneder og i alderen 2 til 4 år fra studie 3 1 måned efter det primære forløb med 3 doser, og en tilfældigt udvalgt undergruppe af studie 2 fase 2/3-deltagere i alderen 16 til 25 år 1 måned efter det primære forløb med 2 doser, ved brug af en mikroneutraliseringsanalyse mod referencestammen (USA_WA1/2020).

De primære immunbridging-analyser sammenlignede de geometriske gennemsnitstitre (ved brug af et geometrisk gennemsnitsforhold [GMR]) og seroresponsrater (defineret som at opnå en mindst 4 gange stigning i SARS-CoV-2 NT50 fra før dosis 1) hos den evaluerbare immunogenicitetspopulation af deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 3 hos deltagere i alderen 6 til 23 måneder og i alderen 2 til 4 år og op til 1 måned efter dosis 2 hos deltagere i alderen 16

til 25 år. De præspecificerede immunbridging-kriterier blev opfyldt for både GMR- og seroresponsforskelle for begge aldersgrupper (tabel 13).

Tabel 13. SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) og forskel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet – immunbridging-undergruppe - deltagere i alderen 6 måneder til 4 år (studie 3) 1 måned efter dosis 3 og deltagere i alderen 16 til 25 år (studie 2) 1 måned efter dosis 2 – uden evidens for SARS-CoV-2-infektion – evaluerbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 GMT'er (NT50) 1 måned efter vaccinationsforløbet							
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer) ^e							
Alder	N ^a	GMT ^b (95 % CI ^b) (1 måned efter dosis 3)	Alder	N ^a	GMT ^b (95 % CI ^b) (1 måned efter dosis 2)	Alder	GMR ^{c,d} (95 % CI)
2 til 4 år	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 til 25 år	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 til 4 år/16 til 25 år	1,30 (1,13; 1,50)
6 til 23 måned er	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 til 25 år	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 til 23 månede r/16 til 25 år	1,19 (1,00; 1,42)
Forskkel i procentdelen af deltagere med serorespons 1 måned efter vaccinationsforløbet							
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 (titer) ^e							
Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % CI ^g) (1 måned efter dosis 3)	Alder	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 måned efter dosis 2)	Alder	Forskkel i seroresponsrater % ^h (95 % CI ^j)
2 til 4 år	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 til 4 år/16 til 25 år	1,2 (1,5; 4,2)
6 til 23 måned er	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 til 23 månede r/16 til 25 år	1,2 (3,4; 4,2)

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter;

LLOQ = nedre grænse for kvantificering; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens [(op til 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3) blodprøvetagning)] for tidligere SARS-CoV-2-infektion [(dvs. N-bindinge antistof [serum] negativ ved dosis 1, dosis 3 (studie 3) og 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved dosis 1-, dosis 2- og dosis 3-studiebesøg (studie 3), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter dosis 2 (studie 2) eller 1 måned efter dosis 3 (studie 3) blodprøvetagning)] og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19 blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden dosis 1). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses analyseresultat efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt for GMT'er, og antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse både ved baseline og på den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt for seroresponsrater.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i titernes logaritme (yngre aldersgruppe minus 16 til 25 år) og den tilsvarende CI (baseret på Student t-fordelingen).
- For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) erklæres immunbridging baseret på GMR, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR-forholdet er større end 0,67, og pointestimatet for GMR er $\geq 0,8$.

- e. SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvender en fluorescerende rapportør-virus derivet fra USA_WA1/2020-stammen, og virusneutraliseringen er aflæst på monolag af Vero-celler. Prøvens NT50 er defineret som den reciproke serumfortyndelse, hvor 50 % af virus er neutraliseret.
- f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetagningstidspunkt.
- g. Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.
- h. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (yngre aldersgruppe minus 16 til 25 år).
- i. 2-sidet CI, baseret på Miettinen and Nurminen-metoden for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- j. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) erklæres immunobridging baseret på seroresponsrate, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 95 % CI for forskellen i andele er større end -10,0 %, under forudsætning af, at immunobridging-kriterier baseret på GMR var opfyldt.

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).

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 placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((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

Trometamol

Trometamolhydrochlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

18 måneder ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

10 ugers opbevaring og transport ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 18 måneders opbevaringstid.

- Når vaccinen overføres til opbevaring ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opdaterede udløbsdato skrives på den ydre æske, og vaccinen skal bruges eller kasseres på den opdaterede udløbsdato. Den oprindelige udløbsdato skal gennemstreges.
- Hvis vaccinen modtages ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C, skal den opbevares ved 2 °C til 8 °C. Udløbsdatoen på den ydre æske burde være blevet opdateret, så den afspejler opbevaringen på køl, og den oprindelige udløbsdato skal være gennemstreget.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving under opbevaring på køl

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til

- 10 uger, når det opbevares ved temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i løbet af den 10-ugers opbevaringsperiode ved temperaturer fra 2 °C and 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer, at hætteglasset kan opbevares i op til 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, herunder op til 12 timer efter første punktur.

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

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 12 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som omfatter op til 6 timers transporttid. 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.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,4 ml koncentrat til dispersion i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et rødbrunt flip-off plasticlåg med aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **rødbrunt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Omicron (3 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan nedfrosne enkelte hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.

- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **2,2 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.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 2,2 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 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/1/20/1528/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020

Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det (de) biologisk aktive stof(fer)

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Tyskland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ BOKS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

COMIRNATY 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
voksne og unge fra 12 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 6 doser a 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, natriumchlorid, dinatriumphosphatdihydrat, saccharose, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid, hydrogenchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion
195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 1,8 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (at -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 1 måned. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Inden fortynding: opbevares ved -90 °C til -60 °C i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 6 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/001

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY 30 mikrog koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6 doser 30 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (10 hætteglas)

ETIKET PÅ BOKS (195 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion
voksne og unge fra 12 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Enkeltdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml.

Flerdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion

Enkeltdosis-hætteglas

10 enkeltdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglas

10 flerdosis-hætteglas

195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Må ikke fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uger. Overstreg tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Flerdosis-hætteglas

Opbevares efter første punktur ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enkeldosis-hætteglas

EU/1/20/1528/013

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/002 10 flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/003 195 flerdosis-hætteglas

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY 30 mikrog injektion
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke fortyndes

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Enkeltdosis-hætteglas

1 dosis

Flerdosis-hætteglas

6 doser 30 mikrog

6. ANDET

Flerdosis-hætteglas

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (10 hætteglas)

ETIKET PÅ BOKS (195 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
børn 5 til 11 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 10 doser a 0,2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion

10 flerdosis-hætteglas

195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug



Scan for yderligere oplysninger.

www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses efter optøning.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/004 10 flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/005 195 flerdosis-hætteglas

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY 10 mikrog koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 doser 10 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffelsestidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
børn 6 måneder til 4 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 10 doser a 0,2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion
10 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 2,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses efter optøning.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/010

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY 3 mikrog koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 doser 3 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffelsestidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (10 hætteglas)
ETIKET PÅ BOKS (195 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
voksne og unge fra 12 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/riltozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
En dosis indeholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram riltozinameran.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion
10 flerdosis-hætteglas
195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Må ikke fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevares efter første punktur ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/006 10 flerdosis hætteglas

EU/1/20/1528/007 195 flerdosis hætteglas

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 mikrog injektion
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/ritozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke fortyndes

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6 doser a 15/15 mikrog

6. ANDET

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (10 hætteglas)

ETIKET PÅ BOKS (195 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
voksne og unge fra 12 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis indeholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram famtozinameran.

Enkeltdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml.

Flerdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion

Enkeltdosis-hætteglas

10 enkeltdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglas

10 flerdosis-hætteglas

195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Må ikke fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uger. Overstreg tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Flerdosis-hætteglas

Opbevares efter første punktur ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enkeldosis-hætteglas

EU/1/20/1528/014

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/008 10 flerdosis hætteglas

EU/1/20/1528/009 195 flerdosis hætteglas

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 mikrog injektion
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke fortyndes

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Enkeltdosis-hætteglas

1 dosis

Flerdosis-hætteglas

6 doser a 15/15 mikrog

6. ANDET

Flerdosis-hætteglas

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (10 hætteglas)
ETIKET PÅ BOKS (195 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
børn 5 til 11 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 10 doser a 0,2 ml.
En dosis indeholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion
10 flerdosis-hætteglas
195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/011 10 flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/012 195 flerdosis-hætteglas

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrog koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 doser a 5/5 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffelsestidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
børn 5 til 11 år
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis indeholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran.

Enkeltdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml.

Flerdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion

Enkeltdosis-hætteglas

10 enkeltdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglas

10 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Må ikke fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uger. Overstreg tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Flerdosis-hætteglas
Opbevares efter første punktur ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enkeldosis-hætteglas
EU/1/20/1528/015

Flerdosis-hætteglas
EU/1/20/1528/016

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 mikrog injektion
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke fortyndes

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Enkeltdosis-hætteglas

1 dosis

Flerdosis-hætteglas

6 doser 5/5 mikrog

6. ANDET

Flerdosis-hætteglas

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
børn 6 måneder til 4 år
COVID-19 mRNA-vaccine
Tozinameran/famtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 10 doser a 0,2 ml.
En dosis indeholder 1,5 mikrogram tozinameran og 1,5 mikrogram famtozinameran.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion
10 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 2,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/017

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrog) koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 doser 1,5/1,5 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffelsestidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (10 hætteglas)
ETIKET PÅ BOKS (195 hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion
voksne og unge fra 12 år
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis indeholder 30 mikrogram raxtozinameran.

Enkeltdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml.

Flerdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion

Enkeltdosis-hætteglas

10 enkeltdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglas

10 flerdosis-hætteglas

195 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Må ikke fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uger. Overstreg tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Flerdosis-hætteglas

Opbevares efter første punktur ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enkeldosis-hætteglas

EU/1/20/1528/018

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/019 10 flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/020 195 flerdosis-hætteglas

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrog injektion
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke fortyndes

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Enkeltdosis-hætteglas

1 dosis

Flerdosis-hætteglas

6 doser 30 mikrog

6. ANDET

Flerdosis-hætteglas

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
børn 5 til 11 år
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 10 doser a 0,2 ml.
En dosis indeholder 10 mikrogram raxtozinameran.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion
10 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses efter optøning.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/021

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrog koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 doser 10 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffelsestidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion
børn 5 til 11 år
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis indeholder 10 mikrogram raxtozinameran.

Enkeltdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml.

Flerdosis-hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion

Enkeltdosis-hætteglas

10 enkeltdosis-hætteglas

Flerdosis-hætteglas

10 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Må ikke fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses igen

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Flerdosis-hætteglas

Opbevares efter første punktur ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enkeltdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/022

Flerdosis-hætteglas

EU/1/20/1528/023

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrog injektion
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Må ikke fortyndes

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Enkeltdosis-hætteglas

1 dosis

Flerdosis-hætteglas

6 doser 10 mikrog

6. ANDET

Flerdosis-hætteglas

Bortskaffes tidspunkt:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
børn 6 måneder til 4 år
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter fortynding indeholder hvert hætteglas 10 doser a 0,2 ml.
En dosis indeholder 3 mikrogram raxtozinameran.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydrochlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion
10 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug



Scan for yderligere oplysninger.
www.comirnatyglobal.com

Før brug fortyndes hvert hætteglas med 2,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP (ved -90 °C til -60 °C)

Udløbsdato ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C:

(Maksimalt 10 uger. Overstreg den tidligere udløbsdato.)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C til 8 °C efter modtagelse. Må ikke nedfryses efter optøning.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding opbevares ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/024

13. BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrog koncentrat, sterilt
COVID-19 mRNA-vaccine
raxtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 doser 3 mikrog efter fortynding

6. ANDET

Bortskaffelsestidspunkt:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion Voksne og unge fra 12 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty
3. Sådan gives Comirnaty
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, gives til voksne og unge fra 12 år og ældre.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dig COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty

Comirnaty må ikke gives

- Hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får vaccinen:

- du nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller efter du fik denne vaccine tidligere.
- du er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.
- du har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Du kan imidlertid få din vaccination,

- hvis du har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- du har en blødningsforstyrrelse, du let får blå mærker eller du bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- du har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker dit immunsystem.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe du vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty, selv efter en booster-dosis, kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis du er immunkompromitteret, kan du få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør du fortsætte med at tage fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dine nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med din læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis du har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du fortælle det til din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får denne vaccine.

Comirnaty kan anvendes under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort.

Comirnaty kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Comirnaty indeholder kalium og natrium

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.

3. Sådan gives Comirnaty

Comirnaty gives efter fortynding som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Du vil få 1 injektion, uanset om du tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis du tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør du ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis du er immunkompromitteret, vil du muligvis få yderligere doser af Comirnaty.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Nogle af disse bivirkninger var lidt hyppigere hos unge i alderen 12 til 15 år end hos voksne.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rødme på injektionsstedet
- kvalme, opkastning
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multifforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekpersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C . Uåbnede hætteglas kan 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 , forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når pakninger med 195 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 3 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Overførsler af frosne hætteglas opbevaret ved ultralave temperaturer ($< -60\text{ °C}$)

- Bakker med hætteglas med lukket låg, indeholdende 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost ved ultralave temperaturer ($< -60\text{ °C}$) 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 ($< -60\text{ °C}$) 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.

Efter optøning skal vaccinen fortyndes og anvendes straks. Stabilitetsdata under brug har imidlertid påvist, at den ufortyndede vaccine, efter udtagning fra opbevaring på frost, kan opbevares i op til 1 måned ved 2 °C til 8 °C, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C kan op til 48 timer anvendes på transport. Inden brug kan den uåbnede vaccine opbevares i op til 2 timer ved temperaturer på op til 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares og transporteres vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 6 timer. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Når hætteglassene er fjernet fra opbevaring på frost og fortyndet, skal de mærkes med den nye bortskaffelsesdato og -tidspunkt. Efter optøning kan vaccinen ikke nedfrysnes igen.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 6 doser a 0,3 ml, hver med 30 mikrogram tozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - kaliumchlorid
 - kaliumdihydrogenphosphat
 - natriumchlorid
 - dinatriumphosphatdihydrat
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker
 - natriumhydroxid (til justering af pH værdi)
 - hydrogenchlorid (til justering af pH værdi)

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et lilla 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Pakningsstørrelse: 195 hætteglas

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,3 ml, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **lilla plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- 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 tømme en pakning med 195 hætteglas op. Frosne hætteglas kan også optø 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**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C; kan op til 48 timer anvendes på transport.
- Lad det optøede hætteglas opnå stuetemperatur. Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 2 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Vend forsigtigt hætteglasset rundt 10 gange før fortynding. Må ikke omrystes.
- Før fortynding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige amorfe partikler.
- 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.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,8 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- 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.

- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **6 timer** inklusive transporttid.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis dispersionen opbevares i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,25 ml, hvoraf 6 doser a 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.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion Voksne og unge fra 12 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty
3. Sådan gives Comirnaty
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion, gives til voksne og unge fra 12 år og ældre.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dig COVID-19.

Denne vaccine bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty

Comirnaty må ikke gives

- Hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får vaccinen:

- du nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller efter du fik denne vaccine tidligere.
- du er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.

- du har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Du kan imidlertid få din vaccination, hvis du har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- du har en blødningsforstyrrelse, du let får blå mærker eller du bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- du har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker dit immunsystem.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystsmertesmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe du vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty, selv efter en booster-dosis, kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis du er immunkompromitteret, kan du få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør du fortsætte med at tage fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dine nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med din læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis du har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du fortælle det til din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får denne vaccine.

Comirnaty kan anvendes under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort.

Comirnaty kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan gives Comirnaty

Comirnaty gives som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Du vil få 1 injektion, uanset om du tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis du tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør du ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis du er immunkompromitteret, vil du muligvis få yderligere doser af Comirnaty.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Nogle af disse bivirkninger var lidt hyppigere hos unge i alderen 12 til 15 år end hos voksne.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rødme på injektionsstedet
- kvalme, opkastning
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))

- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C .

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C . Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas: Når vaccinen er blevet fjernet fra fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres på køl ved 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C . Efter optøning kan vaccinen ikke nedfryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C .

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Åbnede hætteglas: Efter første punktur opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C , og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at den indeholder partikler, eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran.
 - Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, hver med 30 mikrogram tozinameran.
 - Et flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml, hver med 30 mikrogram tozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i enten:

- et enkelt dosis-hætteglas med 1 dosis i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling, eller
- et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Enkelt dosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amunds, 2870

Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100

- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty intramuskulært som en enkelt dosis på 0,3 ml uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C. Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - 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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion Børn fra 5 til 11 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty
3. Sådan gives Comirnaty
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, gives til børn fra 5 til 11 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty

Comirnaty må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.
- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.

- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystsmertesmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Comirnatys virkning kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør dit barn fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dit barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dit barn.

Børn

Comirnaty 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 5 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid, skal du fortælle det til dit barns læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før dit barn får denne vaccine.

Comirnaty kan anvendes under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort.

Comirnaty kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty

Comirnaty gives efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i dit barns overarm.

Dit barn vil få 1 injektion, uanset om han/hun tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør han/hun ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, vil han/ hun muligvis få yderligere doser af Comirnaty.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 5 til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))

- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved temperaturer fra $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller ved temperaturer fra $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ kan de optøs ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 4 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) i 30 minutter.

Når det uåbnede hætteglas tages ud af fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Efter optøning kan vaccinen ikke fryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares vaccinen ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 10 doser a 0,2 ml, hver med 10 mikrogram tozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 10 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et orange 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777

- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,2 ml uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **orange plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (børn fra 5 til 11 år).

- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøes før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 4 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tøet op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Nedfrosne enkelte hætteglas kan optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,3 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty til børn i alderen 5 til 11 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter fortynding.

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion Spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty
3. Sådan gives Comirnaty
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, gives til spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty

Comirnaty må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.
- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en

kanyle.

- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Comirnatys virkning kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør dit barn fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dit barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dit barn.

Børn

Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen 5 år til 11 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til børn fra 5 til 11 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion er ikke beregnet til personer over 5 år.

For detaljer om brug hos personer over 5 år henvises til indlægssedlen for andre formuleringer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty

Hvis dit spædbarn er fra 6 måneder til under 12 måneder gammel, vil han/hun få Comirnaty efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i låret. Hvis dit spædbarn eller barn er i alderen 1 år eller ældre, vil han/hun få Comirnaty efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i låret eller i en muskel i overarmen.

Hvis dit barn ikke har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller ikke tidligere har været smittet med COVID-19, vil dit barn maksimalt få 3 injektioner (det samlede antal doser, der kræves som primært forløb). Det anbefales, at dit barn får den anden dosis 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis mindst 8 uger efter den anden dosis for at gennemføre det primære forløb.

Hvis dit barn tidligere har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller har haft COVID-19, vil dit barn få 1 injektion. Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør dit barn ikke få en dosis Comirnaty før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn fylder 5 år mellem doserne i deres primære forløb, skal han/hun gennemføre det primære forløb med det samme dosisniveau på 3 mikrogram.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty.

Udskiftning

Dit barn kan få enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombination) til det primære forløb. Dit barn bør ikke få mere end det samlede antal doser, der er nødvendige som primært forløb. Dit barn bør kun få det primære forløb administreret én gang.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- irriteret (6 måneder til < 2 år)
- smerter/ømhed på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- døsighed (6 måneder til < 2 år)
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 6 måneder til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe ('almindeligt' fra 6 måneder til < 2 år)

- nedsat appetit ('meget almindeligt' fra 6 måneder til < 2 år)
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystsmerte

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C eller ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C kan de optø ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optø ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Når det uåbnede hætteglas tages ud af fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke

overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke fryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 10 doser a 0,2 ml, hver med 3 mikrogram tozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 10 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et rødbrunt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Hvis barnet ikke har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller ikke tidligere har

haft en SARS-CoV-2-infektion, administreres Comirnaty intramuskulært efter fortynding som et primært forløb med maks. 3 doser (det totale antal påkrævede doser som primært forløb) (hver på 0,2 ml), den anden dosis administreret 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis mindst 8 uger efter den anden dosis for at gennemføre det primære forløb.

Hvis barnet har gennemført et primært vaccinationsforløb mod COVID-19 eller har haft en tidligere SARS-CoV-2-infektion, skal du administrere Comirnaty intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml. Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, skal personen modtage en dosis Comirnaty mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

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

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **rødbrunnt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis flerdosis-hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøes før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tøet op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Nedfrosne enkelte hætteglas kan optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **2,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 2,2 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis dispersionen opbevares i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.

- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion Voksne og unge fra 12 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran/riltozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.1
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Den gives til voksne og unge fra 12 år og ældre.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er kun til personer, der tidligere har gennemført mindst et primært vaccinationsforløb mod COVID-19.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Original/Omicron BA.1 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dig COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 må ikke gives

- Hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får vaccinen:

- du nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre

- vaccineinjektioner, eller efter du fik denne vaccine tidligere.
- du er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyl.
 - du har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Du kan imidlertid få din vaccination, hvis du har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
 - du har en blødningsforstyrrelse, du let får blå mærker eller du bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
 - du har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker dit immunsystem.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklens) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Original/Omicron BA.1 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe du vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis du er immunkompromitteret, kan du få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.1. I disse tilfælde bør du fortsætte med at tage fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dine nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med din læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Original/Omicron BA.1

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis du har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du fortælle det til din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.1 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.1 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra

kvinder, som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 gives som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er kun til personer, der tidligere har gennemført mindst et primært vaccinationsforløb mod COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan gives mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Rådfør dig med din sundhedsudbyder vedrørende din egnethed for og timing af booster-dosen.

Hvis du er immunkompromitteret, vil du muligvis få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.1.

For detaljer om det primære vaccinationsforløb hos personer i alderen 12 år og ældre henvises til indlægssedlen for andre formuleringer.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.1, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Nogle af disse bivirkninger var lidt hyppigere hos unge i alderen 12 til 15 år end hos voksne.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rødme på injektionsstede
- kvalme, opkastning
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe

- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystsmerte

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Når vaccinen er blevet fjernet fra fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres på køl ved 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke nedfrysес igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter første punktur opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at den indeholder partikler, eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Original/Omicron BA.1 indeholder:

- Aktive stoffer af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran og riltozinameran. Hætteglasset indeholder 6 doser a 0,3 ml, med 15 mikrogram tozinameran (Original) og 15 mikrogram riltozinameran (Omicron BA.1) pr. dosis.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dosis af Comirnaty Original/Omicron BA.1 er 0,3 ml givet intramuskulært.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er kun indiceret til personer, som tidligere fik mindst et primært vaccinationsforløb mod COVID-19.

Der skal være et interval på mindst 3 måneder mellem administration af Comirnaty Original/Omicron BA.1 og den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.1 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis flerdosis-hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøes før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede op inden brug.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1.
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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion Voksne og unge fra 12 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran/famtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2. Den gives til voksne og unge fra 12 år og ældre.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dig COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 må ikke gives

- Hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får vaccinen:

- du nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller efter du fik denne vaccine tidligere.
- du er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.

- du har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Du kan imidlertid få din vaccination, hvis du har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- du har en blødningsforstyrrelse, du let får blå mærker eller du bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- du har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker dit immunsystem.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystsmertesmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe du vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis du er immunkompromitteret, kan du få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I disse tilfælde bør du fortsætte med at tage fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dine nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med din læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis du har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du fortælle det til din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra kvinder, som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gives som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Du vil få 1 injektion, uanset om du tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis du tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør du ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis du er immunkompromitteret, vil du muligvis få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Nogle af disse bivirkninger var lidt hyppigere hos unge i alderen 12 til 15 år end hos voksne.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rødme på injektionsstedet
- kvalme, opkastning
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multifforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypøstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C .

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C . Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas: Når vaccinen er blevet fjernet fra fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres på køl ved 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C . Efter optøning kan vaccinen ikke nedfryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C .

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Åbnede hætteglas: Efter første punktur opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at den indeholder partikler, eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder:

- Aktive stoffer af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran og famtozinameran.
 - Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, med 15 mikrogram tozinameran (Original) og 15 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) pr. dosis.
 - Et flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml, med 15 mikrogram tozinameran (Original) og 15 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) pr. dosis.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i enten:

- et enkeltdosis-hætteglas med 1 dosis i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling, eller
- et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært som en enkeltdosis på 0,3 ml, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede op inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion

Børn fra 5 til 11 år

COVID-19 mRNA-vaccine

tozinameran/famtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2. Den gives til børn fra 5 til 11 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.
- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.
- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklens) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5's virkning kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør dit barn fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dit barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 5 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid, skal du fortælle det til dit barns læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før dit barn får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra kvinder, som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan gives under amning.

Comirnaty kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gives efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i dit barns overarme.

Dit barn vil få 1 injektion, uanset om han/hun tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør han/hun ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, vil han/hun muligvis få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 5 til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe

- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C eller ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Når det uåbnede hætteglas tages ud af fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke

overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke fryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder:

- Aktive stoffer af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran og famtozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 10 doser a 0,2 ml, hver med 5 mikrogram tozinameran (Original) og 5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) pr. dosis.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 10 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et orange 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **orange plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (børn fra 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 4 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tøet op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan nedfrosne enkelte hætteglas optø i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,3 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 til børn i alderen 5 til 11 år.

Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.

- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion Børn fra 5 til 11 år COVID-19 mRNA-vaccine tozinameran/famtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2. Den gives til børn fra 5 til 11 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.
- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.

- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystsmerte, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør du fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dits barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dit barn.

Børn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år . Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid, skal du fortælle det til dit barns læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før dit barn får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra kvinder, som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at eller betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gives som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Dit barn vil få 1 injektion, uanset om han/hun tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør han/hun ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, vil dit barn muligvis få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 5 til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multifforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypøæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C .

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C . Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C , kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas: Når vaccinen er blevet fjernet fra fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres på køl ved 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C . Efter optøning kan vaccinen ikke nedfryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C .

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Åbnede hætteglas: Efter første punktur opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at den indeholder partikler, eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder:

- Aktive stoffer af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran og famtozinameran.
 - Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, med 5 mikrogram tozinameran (Original) og 5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) pr. dosis.
 - Et flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml, med 5 mikrogram tozinameran (Original) og 5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) pr. dosis.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en klar til let opaliserende dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i enten:

- et enkeltdosis-hætteglas med 1 dosis i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et blåt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling, eller
- et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et blåt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsøgling.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,3 ml, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **blåt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (børn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en klar til let opaliserende dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 til børn i alderen 5 til 11 år.

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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion

Spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år

COVID-19 mRNA-vaccine

tozinameran/famtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2. Den gives til spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.
- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.

- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystsmerte, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5's virkning, selv efter en tredje dosis, kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I disse tilfælde bør dit barn fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dit barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen 5 år til 11 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til børn fra 5 til 11 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn i alderen under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion er ikke beregnet til personer over 5 år.

For detaljer om brug hos personer over 5 år henvises til indlægssedlen for andre formuleringer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Hvis dit spædbarn er fra 6 måneder til under 12 måneder gammel, vil han/hun få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i låret. Hvis dit spædbarn eller barn er i alderen 1 år eller ældre, vil han/hun få Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i låret eller i en muskel i overarmen.

Hvis dit barn ikke har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller ikke tidligere har været smittet med COVID-19, vil dit barn maksimalt få 3 injektioner (det samlede antal doser, der kræves som primært forløb). Det anbefales, at dit barn får den anden dosis 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis mindst 8 uger efter den anden dosis for at gennemføre det primære forløb.

Hvis dit barn tidligere har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller har haft COVID-19, vil dit barn få 1 injektion. Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør dit barn ikke få en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn fylder 5 år mellem doserne i deres primære forløb, skal han/hun gennemføre det primære forløb med det samme dosisniveau på 3 mikrogram.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Udskiftning

Dit barn kan få enten Comirnaty eller Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (eller en kombination af begge) til det primære forløb. Dit barn bør ikke få mere end det samlede antal doser, der er nødvendige som primært forløb. Dit barn bør kun få det primære forløb administreret én gang.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- irriteret hud (6 måneder til < 2 år)
- smerter/ømhed på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- døsighed (6 måneder til < 2 år)
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 6 måneder til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe ('almindeligt' fra 6 måneder til < 2 år)

- nedsat appetit ('meget almindeligt' fra 6 måneder til < 2 år)
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C eller ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Når det uåbnede hætteglas tages ud af fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke

overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke fryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 indeholder:

- Aktive stoffer af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes tozinameran og famtozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 10 doser a 0,2 ml, hver med 1,5 mikrogram tozinameran (Original) og 1,5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) pr. dosis.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 10 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et rødbrunt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Hvis barnet ikke har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller ikke tidligere har haft en SARS-CoV-2-infektion, administreres Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært efter fortynding som et primært forløb med maks. 3 doser (det totale antal påkrævede doser som primært forløb) (hver på 0,2 ml), den anden dosis administreret 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis mindst 8 uger efter den anden dosis for at gennemføre det primære forløb.

Hvis barnet har gennemført et primært vaccinationsforløb mod COVID-19 eller har haft en tidligere SARS-CoV-2-infektion, skal du administrere Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,2 ml. Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, skal personen modtage en dosis Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **rødbrunt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tømte op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan nedfrosne enkelte hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **2,2 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.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 2,2 ml luft op i en tom fortyndingsprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis opbevaret i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år.

Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.

- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ubrugt vaccine skal bortskaffes inden for 12 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion Voksne og unge fra 12 år COVID-19 mRNA-vaccine raxtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion, gives til voksne og unge fra 12 år og ældre.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dig COVID-19.

Denne vaccine bør anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 må ikke gives

- Hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får vaccinen:

- du nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller efter du fik denne vaccine tidligere.

- du er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyl.
- du har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Du kan imidlertid få din vaccination, hvis du har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- du har en blødningsforstyrrelse, du let får blå mærker eller du bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- du har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker dit immunsystem.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklén) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe du vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty Omicron XBB.1.5, selv efter en booster-dosis, kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis du er immunkompromitteret, kan du få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5. I disse tilfælde bør du fortsætte med at tage fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dine nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med din læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dig.

Børn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Omicron XBB.1.5

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis du har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du fortælle det til din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra kvinder, som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en

risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 gives som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Du vil få 1 injektion, uanset om du tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis du tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør du ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis du er immunkompromitteret, vil du muligvis få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Nogle af disse bivirkninger var lidt hyppigere hos unge i alderen 12 til 15 år end hos voksne.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rødme på injektionsstedet
- kvalme, opkastning
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, kan de optøes ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, kan de optøes ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) i 30 minutter.

Optøede hætteglas: Når vaccinen er blevet fjernet fra fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres på køl ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Efter optøning kan vaccinen ikke nedfryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Åbnede hætteglas: Efter første punktur opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at den indeholder partikler, eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes raxtozinameran.
 - Et enkelt dosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, hver med 30 mikrogram raxtozinameran.
 - Et flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml, hver med 30 mikrogram raxtozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i enten:

- et enkelt dosis-hætteglas med 1 dosis i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling, eller
- et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et gråt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært som en enkeltdosis på 0,3 ml uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **gråt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøes før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion Børn fra 5 til 11 år COVID-19 mRNA-vaccine raxtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, gives til børn fra 5 til 11 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.

- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyl.
- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Comirnaty Omicron XBB.1.5's virkning kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5. I disse tilfælde bør dit barn fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dit barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dit barn.

Børn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 5 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Omicron XBB.1.5

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid, skal du fortælle det til dit barns læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før dit barn får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra kvinder,

som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 gives efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i dit barns overarm.

Dit barn vil få 1 injektion, uanset om han/hun tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør han/hun ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, vil han/ hun muligvis få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 5 til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C eller ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C kan de optøes ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkelte hætteglas kan optøes ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Når det uåbnede hætteglas tages ud af fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke fryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes raxtozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 10 doser a 0,2 ml, hver med 10 mikrogram raxtozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 10 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et orange 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas eller 195 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,2 ml uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **orange plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (børn fra 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 4 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt tøet op inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøes i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,3 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,3 ml luft op i en tom fortyndingsprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 til børn i alderen 5 til 11 år.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.

- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion Børn fra 5 til 11 år COVID-19 mRNA-vaccine raxtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion gives til børn fra 5 til 11 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.
- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.
- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklens) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Effekten af Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5. I disse tilfælde bør du fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dits barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dit barn.

Børn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dosis injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år . Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Omicron XBB.1.5

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid, skal du fortælle det til dit barns læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før dit barn får denne vaccine.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditeten. En stor mængde information fra gravide kvinder vaccineret med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine i løbet af det andet og tredje trimester har imidlertid ikke vist nogen negative virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn. Selvom der aktuelt er begrænset information om virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barn efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret nogen ændring i risikoen for spontan abort. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan anvendes under graviditeten.

Der foreligger endnu ingen data vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5 under amning. Der forventes imidlertid ingen virkninger på det ammede nyfødte barn/spædbarn. Data fra kvinder, som ammede efter vaccination med den oprindeligt godkendte Comirnaty vaccine, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at eller betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 gives som en injektion på 0,3 ml i en muskel i din overarm.

Dit barn vil få 1 injektion, uanset om han/hun tidligere har fået en COVID-19-vaccine.

Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør han/hun ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, vil han/hun muligvis få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 5 til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet
- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypøstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Frossen vaccine kan opbevares ved temperaturer fra enten -90 °C til -60 °C eller ved 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Enkeltdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 enkeltdosis-hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Flerdosis-hætteglas: Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas: Når vaccinen er blevet fjernet fra fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres på køl ved 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken

ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke nedfryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Åbnede hætteglas: Efter første punktur opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at den indeholder partikler, eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder:

- Aktiv stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes raxtozinameran.
 - Et enkeltdosis-hætteglas indeholder 1 dosis a 0,3 ml, med 10 mikrogram raxtozinameran pr. dosis.
 - Et flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml, med 10 mikrogram raxtozinameran pr. dosis.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en klar til let opaliserende dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i enten:

- et enkeltdosis-hætteglas med 1 dosis i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et blåt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling, eller
- et flerdosis-hætteglas med 6 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et blåt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Enkeltdosis-hætteglas pakningsstørrelse: 10 hætteglas

Flerdosis-hætteglas pakningsstørrelser: 10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,3 ml, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus.

Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør vedkommende ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **blåt plasticlåg** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dosis injektionsvæske, dispersion** (børn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
 - Enkeltdosis-hætteglas: Det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 enkeltdosis-hætteglas op.
 - Flerdosis-hætteglas: Det kan tage 6 timer at tømme en pakning med 10 flerdosis-hætteglas op.
- Når hætteglas flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle nedfrosne hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Bland hætteglassene ved at vende dem forsigtigt rundt 10 gange inden brug. Må ikke omrystes.
- Inden blanding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige, amorfe partikler.
- Efter blanding skal den fortyndede vaccine være en klar til let opaliserende dispersion uden synlige partikler. Brug ikke vaccinen, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- Tjek om hætteglasset er et enkeltdosis-hætteglas eller et flerdosis-hætteglas og følg de relevante håndteringsinstruktioner herunder:
 - Enkeltdosis-hætteglas
 - Udtræk en enkelt 0,3 ml dosis vaccine.
 - Kasser hætteglasset og eventuelt overskydende volumen.
 - Flerdosis-hætteglas
 - Flerdosis-hætteglas indeholder 6 doser a 0,3 ml.
 - Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
 - Udtræk 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 til børn i alderen 5 til 11 år.

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.
- Notér den/det pågældende dato/tidspunkt på hætteglasset. Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter første punktur.

Bortskaffelse

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion Spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år COVID-19 mRNA-vaccine raxtozinameran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaccine, der anvendes til at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, gives til spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år.

Vaccinen får immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) til at danne antistoffer og blodlegemer, der modarbejder virusset, så der gives beskyttelse mod COVID-19.

Da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke indeholder virus for at danne immunitet, kan vaccinen ikke give dit barn COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at få Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 må ikke gives

- Hvis dit barn er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Comirnaty (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn får vaccinen, hvis dit barn:

- nogensinde har haft en svær allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter nogen andre vaccineinjektioner, eller har fået denne vaccine tidligere.

- er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyl.
- har en alvorlig sygdom eller infektion med høj feber. Dit barn kan imidlertid få vaccinationen, hvis han/hun har let feber eller let infektion i de øvre luftveje, såsom en forkølelse.
- har en blødningsforstyrrelse, let får blå mærker eller bruger et lægemiddel, der forebygger blodpropper.
- har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker immunsystemet.

Det er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklén) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med Comirnaty (se pkt. 4). Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd. Risikoen for myokarditis og perikarditis synes at være lavere hos børn i alderen fra 5 til 11 år sammenlignet med alderen fra 12 til 17 år. De fleste tilfælde af myokarditis og perikarditis går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Som for alle vacciner kan det være, at Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke yder fuld beskyttelse til alle dem, der får det, og det vides ikke, hvor længe dit barn vil være beskyttet.

Comirnatys virkning kan være lavere hos personer, der er immunkompromitterede. Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty. I disse tilfælde bør dit barn fortsætte med at følge fysiske forholdsregler for at hjælpe med at forebygge COVID-19. Desuden bør dit barns nære kontakter blive vaccineret efter behov. Tal med dit barns læge om de anbefalinger, der er hensigtsmæssige for dit barn.

Børn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion bør ikke anvendes til børn i alderen 5 år til 11 år.

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til børn fra 5 til 11 år. Se indlægssedlen for andre formuleringer for detaljer.

Vaccinen bør ikke anvendes til spædbørn under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Comirnaty Omicron XBB.1.5

Fortæl det altid til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, eller hvis dit barn har fået en anden vaccine for nylig.

Graviditet og amning

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion er ikke beregnet til personer over 5 år.

For detaljer om brug hos personer over 5 år henvises til indlægssedlen for andre formuleringer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af virkningerne af vaccinationen nævnt i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående påvirkning af dit barns evne til at betjene maskiner eller udføre aktiviteter som f.eks. at cykle. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden der genoptages aktiviteter, der kræver dit barns fulde opmærksomhed.

3. Sådan gives Comirnaty Omicron XBB.1.5

Hvis dit spædbarn er fra 6 måneder til under 12 måneder gammel, vil han/hun få Comirnaty Omicron XBB.1.5 efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i låret. Hvis dit spædbarn eller barn er i alderen 1 år eller ældre, vil han/hun få Comirnaty Omicron XBB.1.5 efter fortynding som en injektion på 0,2 ml i en muskel i låret eller i en muskel i overarmen.

Hvis dit barn ikke har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller ikke tidligere har været smittet med COVID-19, vil dit barn maksimalt få 3 injektioner (det samlede antal doser, der kræves som primært forløb). Det anbefales, at dit barn får den anden dosis 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis mindst 8 uger efter den anden dosis for at gennemføre det primære forløb.

Hvis dit barn tidligere har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller har haft COVID-19, vil dit barn få 1 injektion. Hvis dit barn tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør dit barn ikke få en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 før mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis dit barn fylder 5 år mellem doserne i deres primære forløb, skal han/hun gennemføre det primære forløb med det samme dosisniveau på 3 mikrogram.

Hvis dit barn er immunkompromitteret, kan han/hun få yderligere doser af Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Udskiftning

Dit barn kan få enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombination) til det primære forløb. Dit barn bør ikke få mere end det samlede antal doser, der er nødvendige som primært forløb. Dit barn bør kun få det primære forløb administreret én gang.

Spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget vedrørende brugen af Comirnaty Omicron XBB.1.5, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- irriterabilitet (6 måneder til < 2 år)
- smerter/ømhed på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet
- træthed, hovedpine
- døsigthed (6 måneder til < 2 år)
- muskelsmerter, ledsmerter
- kulderystelser, feber
- diarré

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme, opkastning
- rødme på injektionsstedet ('meget almindeligt' fra 6 måneder til 11 år)
- forstørrede lymfekirtler (observeret hyppigere efter en booster-dosis)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- utilpashed, følelse af slaphed eller mangel på energi, søvnighed
- armsmerter
- søvnløshed
- kløe på injektionsstedet

- allergiske reaktioner, såsom udslæt eller kløe ('almindeligt' fra 6 måneder til < 2 år)
- nedsat appetit ('meget almindeligt' fra 6 måneder til < 2 år)
- svimmelhed
- overdreven svedtendens, nattesved

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- den ene side af ansigtet hænger midlertidigt
- allergiske reaktioner, såsom nældefeber eller hævet ansigt

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- betændelse i hjertemusklens (myokarditis) eller betændelse i hinden omkring hjertet (perikarditis), som kan medføre åndenød, hjertebanken eller brystmerter

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- svær allergisk reaktion
- udbredt hævelse i den vaccinerede arm
- ansigtshævelse (hævelse af ansigtet kan forekomme hos patienter, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers))
- en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multifforme)
- usædvanlig følelse i huden, såsom prikkende fornemmelse eller myrekryb (paræstesi)
- nedsat følelse eller følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- kraftig menstruationsblødning (de fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter)

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#) og inkludere batch/lotnummer, hvis det er tilgængeligt. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares på frost ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Vaccinen vil blive modtaget frossen ved temperaturer på -90 °C til -60 °C. Den frosne vaccine kan enten opbevares ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C eller ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C ved modtagelsen.

Når pakninger med 10 hætteglas af vaccinen opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Når det uåbnede hætteglas tages ud af fryseren, kan det uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C i op til 10 uger, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Den ydre æske skal mærkes med den nye bortskaffelsesdato ved 2 °C til 8 °C. Efter optøning kan vaccinen ikke fryses igen.

Inden brug kan de uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer på mellem 8 °C og 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter fortynding opbevares vaccinen ved 2 °C til 30 °C, og anvendes inden for 12 timer, som omfatter op til 6 timers transporttid. Bortskaf al ikke anvendt vaccine.

Brug ikke denne vaccine, hvis du bemærker, at fortyndingen indeholder partikler eller at den er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Comirnaty Omicron XBB.1.5 indeholder:

- Aktivt stof af COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret): kaldes raxtozinameran. Efter fortynding indeholder hætteglasset 10 doser a 0,2 ml, hver med 3 mikrogram raxtozinameran.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - ((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)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydrochlorid
 - saccharose
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid til off-white dispersion (pH: 6,9-7,9), der leveres i et flerdosis-hætteglas med 10 doser i et 2 ml klart hætteglas (type I-glas), med en gummiprop og et rødbrunt 'flip-off' plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas

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

Fremstillere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Scan koden med mobiludstyr for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



URL: www.comirnatyglobal.com

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Hvis barnet ikke har gennemført et primært vaccinationsforløb for COVID-19 eller ikke tidligere har haft en SARS-CoV-2-infektion, administreres Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært efter fortynding som et primært forløb med maks. 3 doser (det totale antal påkrævede doser som primært forløb) (hver på 0,2 ml), den anden dosis administreret 3 uger efter den første dosis, efterfulgt af en tredje dosis mindst 8 uger efter den anden dosis for at gennemføre det primære forløb.

Hvis barnet har gennemført et primært vaccinationsforløb mod COVID-19 eller har haft en tidligere SARS-CoV-2-infektion, skal du administrere Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært efter fortynding som en enkelt dosis på 0,2 ml. Hvis personen tidligere er vaccineret med en COVID-19-vaccine, skal personen modtage en dosis Comirnaty Omicron XBB.1.5 mindst 3 måneder efter den seneste dosis.

Hvis personen er svært immunkompromitteret, vil vedkommende muligvis få yderligere doser.

Sporbarhed

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

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **rødblunt plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty Omicron (3 mikrogram)/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (spædbørn og børn fra 6 måneder til 4 år).
- Hvis hætteglasset har et andet produkt navn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hvis hætteglasset opbevares nedfrosset, skal det optøs før brug. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 2 timer at tømme en pakning med 10 hætteglas op. Sørg for, at hætteglassene er helt optøede inden brug.
- Når hætteglassene flyttes til opbevaring ved 2 °C til 8 °C, skal udløbsdatoen på æsken opdateres.
- Uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 10 uger ved 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides.
- Alternativt kan nedfrosne enkelte hætteglas optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C.
- Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 12 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Lad det optøede hætteglas nå til 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.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **2,2 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyler på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 2,2 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en hvid til off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.
- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **12 timer**.
- 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 0,2 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,6 ml, hvoraf 10 doser a 0,2 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 til spædbørn og børn i alderen 6 måneder til 4 år. Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 10 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 10 doser fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,2 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,2 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 12 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

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