

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med lilla lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (0,45 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 30 mikrogram tozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og eldre.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 12 år og eldre

Comirnaty administreres intramuskulært etter fortynning som en enkeltdose på 0,3 ml for personer i alderen 12 år og eldre uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 12 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortynning (se pkt. 6.6).

Etter fortynning inneholder hetteglassene med Comirnaty 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjettedose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkuttant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksinerings.

Nøye observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksinerings. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksinerings med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerte (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksinerings.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksinerings skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksinerings.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinenes effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

Hjelpestoffer

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) i hver dose, og er så godt som «kaliumfritt».

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med Comirnaty i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinering i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan benyttes under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Comirnaty er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinering har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaccine- og placebo-gruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>50 %), myalgi (>40 %) og frysninger (>30 %), artralgi (>20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinering. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen med Comirnaty.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet ($>90\%$), fatigue og hodepine ($>70\%$), myalgi og frysninger ($>40\%$), artralgi og feber ($>20\%$).

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet ($>80\%$), fatigue ($>60\%$), hodepine ($>40\%$), myalgi ($>30\%$), frysninger og artralgi ($>20\%$).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Deltakere 12 år og eldre – etter påfølgende booster doser

Sikkerheten av en boosterdose med Comirnaty hos deltakere 12 år og eldre er utledet fra sikkerhetsdata fra studier av en boosterdose med Comirnaty hos deltakere 18 år og eldre.

I en undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty 90 til 180 dager etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty hadde en median oppfølgingstid på minst 1,4 måneder frem til data cut-off den 11. mars 2022. De hyppigste bivirkningene hos disse deltakerne var smerter på injeksjonsstedet ($> 70\%$), fatigue ($> 60\%$), hodepine ($> 40\%$), myalgi og frysninger ($> 20\%$) og artralgi ($> 10\%$).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fikk 305 voksne >55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty 5 til 12 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty hadde en median oppfølgingstid på minst 1,7 måneder frem til data cut-off den 16. mai 2022. Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter Comirnaty booster (tredje dose). De hyppigste bivirkningene hos deltakerne over 55 år var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), myalgi og frysninger ($> 10\%$).

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell for kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerede lemmet ^d , hevelse i ansiktet ^g

a. Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.

b. Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.

c. Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.

d. Bivirkning fastslått etter markedsføring.

e. Gjelder den vaksinerede armen.

f. En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.

g. Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).

h. De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortynning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne \geq 56-år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for

forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser covid-19 mRNA-vaksine eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunoglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n^{1b} Overvåkningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n^{1b} Overvåkningstid^c (n^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny

eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 3.

Tabell 3. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n1 ^b Overvåkningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n1 ^b Overvåkningstid ^c (n2 ^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 4), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogruppene.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n_1^a Overvåkningstid (n_2^b)	Placebo Tilfeller n_1^a Overvåkningstid (n_2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjerterefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n_1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

- d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.
- e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.
- f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerer.
- g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsførholdet [GMR] var >0,67.

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre – etter boosterdose

Effektiviteten av en boosterdose med Comirnaty ble basert på en vurdering av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I denne studien ble booster dosen gitt 5 til 8 måneder (median 7 måneder) etter den andre dosen. I studie 2 viste analyser av NT50 1 måned etter booster dosen, sammenlignet med 1 måned etter primærserien hos personer i alderen 18 til og med 55 år som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter boostervaksinasjon, noninferioritet for både geometrisk gjennomsnittsførhold (GMR) og forskjell i seroresponshastigheter. Serorespons for en deltaker ble definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning i NT50 fra baseline (før primærserien). Disse analysene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5. SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT og seroresponsratesammenligning av 1 måned etter boosterdose med 1 måned etter primærserie – deltakere i alderen 18 til 55 år uten tegn på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose* – boosterdose evaluerbar immunogenisitetpopulasjon[±]

	N	1 måned etter boosterdose (95 % KI)	1 måned etter primærserie (95 % KI)	1 måned etter boosterdose - 1 måned etter primærserie (97,5 % KI)	Møtte ikke-underlegen hetsmål (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre (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 % nøytraliserende titre[†]	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsfaktor; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-bindende = SARS-CoV-2 nukleoproteinbindende; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; J/N = ja/nei.

[†] SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus

Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.

* Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (inntil 1 måned etter å ha fått boosterdose med Comirnaty) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative og hvor SARS-CoV-2 ikke ble påvist med NAAT [vattpinne til nese]) og som hadde en negativ NAAT (vattpinne til nese) ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter booster dosen, ble inkludert i analysen.

[±] Alle kvalifiserte deltakere som hadde mottatt 2 doser med Comirnaty som opprinnelig randomisert, med dose 2 mottatt innen den forhåndsdefinerte perioden (innen 19 til 42 dager etter dose 1), fikk en boosterdose med Comirnaty, hadde minst 1 gyldig og bestemt immunogenisitetresultat etter boosterdose fra en blodprøve innenfor en hensiktsmessig periode (innen 28 til 42 dager etter booster dosen), og hadde ingen andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater ved begge prøvetidspunkter innen den spesifiserte perioden.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsløgaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 97,5 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i analysens logaritmer og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- n = antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved baseline, 1 måned etter dose 2 og 1 måned etter booster dosen innen den spesifiserte perioden. Disse verdiene er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt dose/prøvetidspunkt. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (1 måned etter boosterdose – 1 måned etter dose 2).
- Justert Wald tosidig KI for differansen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for prosentandelen er $>-10 \%$.

Relativ vaksineeffekt hos pasienter i alderen 16 år og eldre – etter boosterdose

En interimeffektivitetsanalyse av studie 4, en placebokontrollert boosterstudie utført med cirka 10 000 deltakere i alderen 16 år og eldre, som ble rekruttert fra studie 2, evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller som hadde oppstått minst 7 dager etter boostervaksinering opptil en cut-off-dato for data den 5. oktober 2021, som representerer en oppfølging etter booster på median 2,5 måneder. Booster dosen ble administrert 5 til 13 måneden (median 11 måneder) etter den andre dosen. Vaksineeffekt av Comirnaty-boosterdosen etter den primære serien i forhold til placebo-

boostergruppen, som bare fikk dosen fra den primære serien, ble vurdert.

Informasjonen om relativ vaksineeffekt for pasienter i alderen 16 år og eldre uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon, vises i tabell 6. Relativ vaksineeffekt hos deltakere med eller uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 88,5 % til 97,9 %), tilsvarende det som ses hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon. Primære covid-19-tilfeller observert fra 7 dager etter boostervaksinasjon, var 7 primære tilfeller i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfeller i placebogruppen.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon – deltakere i alderen 16 år og eldre uten bevis på infeksjon – evaluerbar effektivitetspopulasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boosterdose hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	Comirnaty N^a = 4695 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Relativ vaksineeffekt^e % (95 % KI^f)
Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av boostervaksinasjon) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1, og som hadde negativ NAAT [vattpinne til nese] ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter boostervaksinasjon, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter boostervaksinasjon til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Relativ vaksineeffekt av Comirnaty-boostergruppen i forhold til placebogruppen (ikke-booster)
- Tosidig konfidensintervall (KI) for relativ vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert for overvåkningstiden.

Immunogenitet av en boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent COVID-19-vaksine

Effektiviteten av en Comirnaty boosterdose (30 mikrogram) hos personer som fullførte primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) utledes fra immunogenitetsdata fra en uavhengig fase 1/2, åpen klinisk studie fra National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) utført i USA. I denne studien, fikk voksne (fra 19 til 80 år) som hadde fullført primær vaksinasjon med Moderna 100 mikrogram, 2 doseserier (N = 51, gjennomsnittsalder 54 ± 17), Janssen enkeltdose (N = 53, gjennomsnittsalder 48 ± 14), eller Comirnaty 30 mikrogram, 2 doseserier (N = 50, gjennomsnittsalder 50 ± 18) minst 12 uker før registrering og som ikke rapporterte noen historie med SARS-CoV-2-infeksjon, en boosterdose av Comirnaty (30 mikrogram). Boosterdosen med Comirnaty induserte en 36, 12 og 20 ganger GMR-økning i nøytraliserende titre etter de primære dosene med henholdsvis Janssen, Moderna og Comirnaty.

Heterolog boosting med Comirnaty ble også evaluert i CoV-BOOST-studien (EudraCT 2021 002175-19), en randomisert, kontrollert fase 2 multisenterstudie av tredje dose boostervaksinasjon mot covid-19, der 107 voksne deltakere (median alder 71 år) år, interkvartilområde 54 til 77 år) ble

randomisert minst 70 dager etter 2 doser med AstraZeneca covid-19-vaksine. Etter AstraZeneca covid-19 primærvaksineserien, økte pseudovirus (villtype), nøytraliserende antistoff NT50 GMR-ændring 21,6 ganger med heterolog Comirnaty booster (n = 95).

Immunogenisitet hos deltakere > 55 år – etter en boosterdose (fjerde dose) med Comirnaty (30 mikrogram)

I en foreløpig analyse av en undergruppe fra studie 4 (understudie E), ble 305 deltakere > 55 år som hadde fullført en serie med 3 doser Comirnaty gitt Comirnaty (30 mikrogram) som boosterdose (fjerde dose) 5 til 12 måneder etter å ha mottatt dose 3. Se tabell 7 for data om immunogenisitet fra undergruppen.

Immunogenisitet hos deltakere 18 til ≤ 55 år – etter en boosterdose (fjerde dose) med Comirnaty (30 mikrogram)

I understudie D [en undergruppe fra studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)], ble 325 deltakere 18 til ≤ 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty gitt Comirnaty (30 mikrogram) som en boosterdose (fjerde) dose) 90 til 180 dager etter mottatt dose 3. Se tabell 7 for data om immunogenisitet fra undergruppen.

Tabell 7. Oppsummering av immunogenisitetsdata fra deltakere i C4591031 understudie D (kohort 2 fullt utvidet sett) og understudie E (utvidet kohort immunogenisitet delsett) som mottok Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dose) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

	Dose/ prøvetakings- tidspunkt ^a	Understudie D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrogram		Understudie E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrogram	
		N ^b	GMT (95 % KI ^d)	N ^b	GMT (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/prevaks	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 måned	228	1063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – referansestamme – NT50 (titer)	1/prevaks	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)
Seroresponserate 1 måned etter dose 4		N^c	n^e (%) (95 % KI^f)	N^c	n^e (%) (95 % KI^f)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – 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 nøytraliseringsanalyse – referansestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NAAT = nukleinsyre amplifikasjonstest; NT50 = 50 % nøytraliseringsstiter; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Mediantid fra dose 3 til dose 4 av Comirnaty 30 mikrogram er 4,0 måneder for understudie D kohort 2 og 6,3 måneder for understudie E utvidet kohort.

Merk: Understudie D fullt utvidet sett = Kohort 2 unntatt sentinelgruppen; Understudie E Immunogenisitetsundergruppe = et tilfeldig utvalg av 230 deltakere fra hver vaksinegruppe valgt fra den utvidede kohorten.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis (før 1-måneds blodprøvetaking etter studien) for tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] var negativt ved studievaksinasjon og ved besøk 1 måned etter

vaksinasjon, negativt NAAT-resultat [neseprøve] ved studievaksinasjonsbesøket og alle uplanlagt besøk før 1-månedens blodprøvetaking etter studievaksinasjonen) og som ikke hadde noen sykehistorie med covid-19, ble inkludert i analysen. Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline (før studievaksinasjonen). Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses postvaksinasjonsmålet på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved det gitte prøvetakingstidspunktet.
- c. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved både tidspunktet for prevaksinering og det gitte prøvetakingstidspunktet..
- d. GMTer og tosidige 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- e. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetidspunkt.
- f. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrik populasjonen ved forebyggelse av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjons- og utviklingstoksitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20). SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Kaliumklorid

Kaliumdihydrogenfosfat

Natriumklorid

Dinatriumfosfatdihydrat

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumhydroksid (for justering av pH)

Saltsyre (for justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Innenfor holdbarhetstiden på 2 år kan uåpnede hetteglass oppbevares og transporteres ved -25 °C til -15 °C i en enkeltperiode på inntil 2 uker, og kan settes tilbake i -90 °C til -60 °C.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 195 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 3 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

1 måned ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

Innenfor den 1 måned lange holdbarhetstiden ved 2 °C til 8 °C, kan inntil 48 timer brukes til transport.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 2 timer ved temperaturer inntil 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturendringer etter uttak fra fryser

Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil:

- 24 timer ved oppbevaring i temperaturer fra -3 °C til 2 °C
- totalt 4 timer ved oppbevaring i temperaturer fra 8 °C til 30 °C. Dette inkluderer de 2 timene i inntil 30 °C som er nevnt ovenfor.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Overføring av frosne hetteglass oppbevart i ultralav temperatur (<-60 °C)

- Hetteglassbrett med lukket lokk som inneholder 195 hetteglass som tas ut av fryselagring i ultralav temperatur (<-60 °C), kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 5 minutter.
- Hetteglassbrett med åpent lokk eller hetteglassbrett som inneholder mindre enn 195 hetteglass som tas ut av fryselagring i ultralav temperatur (<-60 °C) kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 3 minutter.
- Etter at hetteglassbrettene er tilbakeført til fryselagring etter eksponering ved temperaturer opptil 25 °C, må de forbli fryselagret i minst 2 timer før de kan tas ut igjen.

Overføring av frosne hetteglass oppbevart i -25 °C til -15 °C

- Hetteglassbrett med lukket lokk som inneholder 195 hetteglass som tas ut av fryselagring (-25 °C til -15 °C), kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 3 minutter.
- Hetteglassbrett med åpent lokk eller hetteglassbrett som inneholder mindre enn 195 hetteglass som tas ut av fryselagring (-25 °C til -15 °C) kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 1 minutt.

Når et hetteglass tas ut av hetteglassbrettet skal det tines for bruk.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk, inkludert under transport, er vist i 6 timer ved 2 °C til 30 °C etter fortynning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,45 ml konsentrat i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et lilla vippelukk i plast med aluminiumsforsøgling. Hvert hetteglass inneholder 6 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 195 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **lilla plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hetteglasset oppbevares frosset og må tines før fortynning. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 195 hetteglass kan ta 3 timer å tine. Alternativt kan frosne hetteglass også tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C for umiddelbar bruk.
- Det uåpnede hetteglasset kan **oppbevares i inntil 1 måned ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Innenfor den 1 måned lange holdbarhetstiden ved 2 °C til 8 °C, kan inntil 48 timer brukes til transport.
- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur. Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 2 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- Vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlijn hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,8 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **6 timer**. Dette inkluderer transporttid.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,25 ml, hvorav 6 doser à 0,3 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,3 ml Comirnaty.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 6 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020
Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et enkeltdose- eller et multidosehetteglass (med grått lokk). Skal ikke fortynnes før bruk.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 30 mikrogram tozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon.

Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og eldre.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 12 år og eldre

Comirnaty administreres intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml for personer i alderen 12 år og eldre uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 12 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Skal ikke fortynnes før bruk.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

Enkeltdosehetteglass

Enkeltdosehetteglass med Comirnaty inneholder 1 dose à 0,3 ml vaksine.

- Trekk opp en enkeltdose Comirnaty på 0,3 ml.
- Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Multidosehetteglass

Multidosehetteglassene med Comirnaty inneholder 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandlinger og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinsens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med Comirnaty i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinering i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan benyttes under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Comirnaty er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinering har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaccine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>50 %), myalgi (>40 %) og frysninger (>30 %), artralgi (>20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinering. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen med Comirnaty.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet ($>90\%$), fatigue og hodepine ($>70\%$), myalgi og frysninger ($>40\%$), artralgi og feber ($>20\%$).

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-dosserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet ($>80\%$), fatigue ($>60\%$), hodepine ($>40\%$), myalgi ($>30\%$), frysninger og artralgi ($>20\%$).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-dosserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Deltakere 12 år og eldre – etter påfølgende booster doser

Sikkerheten av en boosterdose med Comirnaty hos deltakere 12 år og eldre er utledet fra sikkerhetsdata fra studier av en boosterdose med Comirnaty hos deltakere 18 år og eldre.

I en undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty 90 til 180 dager etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty hadde en median oppfølgingstid på minst 1,4 måneder frem til data cut-off den 11. mars 2022. De hyppigste bivirkningene hos disse deltakerne var smerter på injeksjonsstedet ($> 70\%$), fatigue ($> 60\%$), hodepine ($> 40\%$), myalgi og frysninger ($> 20\%$) og artralgi ($> 10\%$).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fikk 305 voksne >55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty 5 til 12 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty hadde en median oppfølgingstid på minst 1,7 måneder frem til data cut-off den 16. mai 2022. Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter Comirnaty booster (tredje dose). De hyppigste bivirkningene hos deltakerne over 55 år var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), myalgi og frysninger ($> 10\%$).

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell for kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerede lemme ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerede armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).

h. De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortyning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne \geq 56-år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom,

definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser covid-19 mRNA-vaksine eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 3.

Tabell 3. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ¹ ^b Overvåkningstid ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ¹ ^b Overvåkningstid ^c (n ² ^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n² = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektpunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 4), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogruppene.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjerterefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikeren.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for

tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforholdet [GMR] var >0,67.

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre – etter boosterdose

Effektiviteten av en boosterdose med Comirnaty ble basert på en vurdering av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). I studie 2 viste analyser av NT50 1 måned etter booster dosen, sammenlignet med 1 måned etter primærserien hos personer i alderen 18 til og med 55 år som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter boostervaksinasjon, noninferioritet for både geometrisk gjennomsnittsforhold (GMR) og forskjell i seroresponshastigheter. Serorespons for en deltaker ble definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning i NT50 fra baseline (før primærserien). Disse analysene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5. SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT og seroresponsratesammenligning av 1 måned etter boosterdose med 1 måned etter primærserie – deltakere i alderen 18 til 55 år uten tegn på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose* – boosterdose evaluerbar immunogenisitetspopulasjon[±]

	n	1 måned etter boosterdose (95 % KI)	1 måned etter primærserie (95 % KI)	1 måned etter boosterdose - 1 måned etter primærserie (97,5 % KI)	Møtte ikke-underlegenhetsmål (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre (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 % nøytraliserende titre[†]	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforhold; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-bindende = SARS-CoV-2 nukleoproteinbindende; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; J/N = ja/nei.

[†] SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiprokale serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.

* Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (inntil 1 måned etter å ha fått boosterdose med Comirnaty) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative og hvor SARS-CoV-2 ikke ble påvist med NAAT [vattpinne til nese]) og som hadde en negativ NAAT (vattpinne til nese) ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter booster dosen, ble inkludert i analysen.

[±] Alle kvalifiserte deltakere som hadde mottatt 2 doser med Comirnaty som opprinnelig randomisert, med dose 2 mottatt innen den forhåndsdefinerte perioden (innen 19 til 42 dager etter dose 1), fikk en boosterdose med Comirnaty, hadde minst 1 gyldig og bestemt immunogenisitetsresultat etter boosterdose fra en

blodprøve innenfor en hensiktsmessig periode (innen 28 til 42 dager etter booster-dosen), og hadde ingen andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater ved begge prøvetidspunkter innen den spesifiserte perioden.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsløgaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 97,5 % KI ble beregnet ved å eksponensiere gjennomsnittsforskjellene i analysens logaritmer og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- n = antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved baseline, 1 måned etter dose 2 og 1 måned etter booster-dosen innen den spesifiserte perioden. Disse verdiene er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt dose/prøvetidspunkt. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (1 måned etter booster-dose – 1 måned etter dose 2).
- Justert Wald tosidig KI for differansen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for prosentandelen er $>-10\%$.

Relativ vaksineeffekt hos pasienter i alderen 16 år og eldre – etter booster-dose

En interimeffektivitetsanalyse av studie 4, en placebokontrollert boosterstudie utført med cirka 10 000 deltakere i alderen 16 år og eldre, som ble rekruttert fra studie 2, evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller som hadde oppstått minst 7 dager etter boostervaksinering opptil en cut-off-dato for data den 5. oktober 2021, som representerer en oppfølging etter booster-dosen på median 2,5 måneder. Booster-dosen ble administrert 5 til 13 måneder (median 11 måneder) etter den andre dosen. Vaksineeffekt av Comirnaty-booster-dosen etter den primære serien i forhold til placebo-boostergruppen, som bare fikk dosen fra den primære serien, ble vurdert.

Informasjonen om relativ vaksineeffekt for pasienter i alderen 16 år og eldre uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon, vises i tabell 6. Relativ vaksineeffekt hos deltakere med eller uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 88,5 % til 97,9 %), tilsvarende det som ses hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon. Primære covid-19-tilfeller observert fra 7 dager etter boostervaksinasjon, var 7 primære tilfeller i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfeller i placebo-gruppen.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon – deltakere i alderen 16 år og eldre uten bevis på infeksjon – evaluerbar effektivitetspopulasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter booster-dose hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	Comirnaty N^a = 4695 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 4671 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Relativ vaksineeffekt^e % (95 % KI^f)
Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av boostervaksinasjon) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1, og som hadde negativ NAAT [vattpinne til nese] ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter boostervaksinasjon, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter boostervaksinasjon til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Relativ vaksineeffekt av Comirnaty-boostergruppen i forhold til placebogruppen (ikke-booster)
- Tosidig konfidensintervall (KI) for relativ vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert for overvåkningstiden.

Immunogenitet av en boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent COVID-19-vaksine

Effektiviteten av en Comirnaty boosterdose (30 mikrogram) hos personer som fullførte primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) utledes fra immunogenitetsdata fra en uavhengig fase 1/2, åpen klinisk studie fra National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) utført i USA. I denne studien, fikk voksne (fra 19 til 80 år) som hadde fullført primær vaksinasjon med Moderna 100 mikrogram, 2 doseserier (N = 51, gjennomsnittsalder 54 ± 17), Janssen enkelt dose (N = 53, gjennomsnittsalder 48 ± 14), eller Comirnaty 30 mikrogram, 2 doseserier (N = 50, gjennomsnittsalder 50 ± 18) minst 12 uker før registrering og som ikke rapporterte noen historie med SARS-CoV-2-infeksjon, en boosterdose av Comirnaty (30 mikrogram). Boosterdosen med Comirnaty induserte en 36, 12 og 20 ganger GMR-økning i nøytraliserende titre etter de primære dosene med henholdsvis Janssen, Moderna og Comirnaty.

Heterolog boosting med Comirnaty ble også evaluert i CoV-BOOST-studien (EudraCT 2021 002175-19), en randomisert, kontrollert fase 2 multisenterstudie av tredje dose boostervaksinasjon mot covid-19, der 107 voksne deltakere (median alder 71 år) år, interkvartilområde 54 til 77 år) ble randomisert minst 70 dager etter 2 doser med AstraZeneca covid-19-vaksine. Etter AstraZeneca covid-19 primærvaksineserien, økte pseudovirus (villtype), nøytraliserende antistoff NT50 GMR-ændring 21,6 ganger med heterolog Comirnaty booster (n = 95).

Immunogenisitet hos deltakere > 55 år – etter en boosterdose (fjerde dose) med Comirnaty (30 mikrogram)

I en foreløpig analyse av en undergruppe fra studie 4 (understudie E), ble 305 deltakere > 55 år som hadde fullført en serie med 3 doser Comirnaty gitt Comirnaty (30 mikrogram) som boosterdose (fjerde dose) 5 til 12 måneder etter å ha mottatt dose 3. Se tabell 7 for data om immunogenisitet fra undergruppen.

Immunogenisitet hos deltakere 18 til ≤ 55 år – etter en boosterdose (fjerde dose) med Comirnaty (30 mikrogram)

I understudie D [en undergruppe fra studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)], ble 325 deltakere 18 til ≤ 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty gitt Comirnaty (30 mikrogram) som en boosterdose (fjerde) dose) 90 til 180 dager etter mottatt dose 3. Se tabell 7 for data om immunogenisitet fra undergruppen.

Tabell 7. Oppsummering av immunogenisitetsdata fra deltakere i C4591031 understudie D (kohort 2 fullt utvidet sett) og understudie E (utvidet kohort immunogenisitet delsett) som mottok Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dose) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

	Dose/ prøvetakings- tidspunkt ^a	Understudie D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrogram		Understudie E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrogram	
		N ^b	GMT (95 % KI ^d)	N ^b	GMT (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/prevaks	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 nøytraliseringsanalyse – referansestamme – NT50 (titer)	1/prevaks	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)
Seroresponserate 1 måned etter dose 4		N^c	n^e (%) (95 % KI^f)	N^c	n^e (%) (95 % KI^f)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – 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 nøytraliseringsanalyse – referansestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstire; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NAAT = nukleinsyre amplifikasjonstest; NT50 = 50 % nøytraliseringsstire; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Mediantid fra dose 3 til dose 4 av Comirnaty 30 mikrogram er 4,0 måneder for understudie D kohort 2 og 6,3 måneder for understudie E utvidet kohort.

Merk: Understudie D fullt utvidet sett = Kohort 2 unntatt sentinelgruppen; Understudie E Immunogenisitsundergruppe = et tilfeldig utvalg av 230 deltakere fra hver vaksinegruppe valgt fra den utvidede kohorten.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis (før 1-månedens blodprøvetaking etter studien) for tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] var negativt ved studievaksinasjon og ved besøk 1 måned etter vaksinasjon, negativt NAAT-resultat [neseprøve] ved studievaksinasjonsbesøket og alle uplanlagt besøk før 1-månedens blodprøvetaking etter studievaksinasjonen) og som ikke hadde noen sykehistorie med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline (før studievaksinasjonen). Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses postvaksinasjonsmålet på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.

b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved det gitte prøvetakingstidspunktet.

c. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved både tidspunktet for prevaksinerings og det gitte prøvetakingstidspunktet.

d. GMTer og tosidige 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.

e. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetidspunkt.

f. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20). SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares i enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Enkeldosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 enkeltdosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 multidosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Utløpsdatoen på den ytre esken skal ha blitt oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og den opprinnelige utløpsdatoen skal ha blitt strøket ut.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, innenfor den 10 uker lange oppbevaringsperioden imellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i inntil 24 timer i temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert inntil 12 timer etter første gang det er stukket hull i proppen.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Åpnet hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd av pakningen utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Comirnaty dispersjon leveres i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et grått vippelokk i plast med aluminiumsforsegling.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Pakningsstørrelse enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass.

Pakningsstørrelse multidosehetteglass: 10 hetteglass eller 195 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeltdosehetteglass

EU/1/20/1528/013

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med oransje lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (1,3 ml) inneholder 10 doser med 0,2 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,2 ml) inneholder 10 mikrogram tozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkeltrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos barn i alderen 5 til 11 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år)

Comirnaty 10 mikrogram/dose administreres intramuskulært etter fortynning som en enkeltdose på 0,2 ml for barn i alderen 5 til 11 år uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 5 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty 10 mikrogram/dose skal kun brukes til barn i alderen 5 til 11 år.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt avvaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortynning (se pkt. 6.6).

Etter fortynning inneholder hetteglassene med Comirnaty 10 doser à 0,2 ml vaksine. For å kunne trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyler:

- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksinerings.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksinerings. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksinerings med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt

observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerte (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinenes effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med Comirnaty i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksineringsprosessen i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på

graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan benyttes under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av Comirnaty er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med Comirnaty 10 mikrogram og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i minst ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 30\%$), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, frysninger og diaré ($> 10\%$).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet ($> 70\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 30\%$), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($> 10\%$).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet ($> 90\%$), fatigue og hodepine ($> 70\%$), myalgi og frysninger ($> 40\%$), artralgi og feber ($> 20\%$).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7704 Comirnaty og 7407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>50 %), myalgi (>40 %) og frysninger (>30 %), artralgi (>20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>40 %), myalgi (>30 %), frysninger og artralgi (>20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose).

Bivirkningstabell for kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 5 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10 000$ til $< 1/1 000$), Svært sjeldne ($< 1/10 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås)

ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 5 år og eldre

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ⁱ
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8$ %) enn etter første dose ($\leq 0,9$ %) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerte armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos barn i alderen 5 til 11 år.
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinering med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og

ynge menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne \geq 56 år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser covid-19 mRNA-vaksine eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og

effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 3.

Tabell 3. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 4), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av

overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforskjoldet [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effektdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 5. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n² = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos ungdom i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforkholdet (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Sammenligning av geometrisk gjennomsnittsforskjell for 50 % nøytraliserende titrer og prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt t ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging -mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titrer^f (GMT^c)	1 måned etter dose 2	1197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt t ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Forskjell % ⁱ (95% KI ^j)	Oppfylte immunobridging -mål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % nøytraliserende titrer^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titer; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative ved dose 1-visit og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2-visitter, og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponensiere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $> 0,67$ og punktestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserings leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.

- g. n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- h. Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- i. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- j. 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- k. Immunobridging basert på seroresponsrate erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er >-10,0 %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter boosterdose

En boosterdose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster dosen sammenlignet med før booster dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

Analyse	Tidspunkt for prøvetaking ^a		1 måned etter boosterdose / 1 måned etter boosterdose 2
	1 måned etter boosterdose (n ^b =67)	1 måned etter boosterdose 2 (n ^b =96)	
	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsfaktor; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.
- d. GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20). SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frosset hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Kontroller at utløpsdatoen på den ytre esken er oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og at den opprinnelige utløpsdatoen er strøket ut.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i oppbevaringsperioden på 10 uker mellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i opptil 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert i opptil 12 timer etter første anbrudd.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,3 ml konsentrat til dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et oransje vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **oransje plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (barn 5 til 11 år).

- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 4 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opp til 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,3 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty for barn i alderen 5 til 11 år.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020
Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med rødbrunt lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (0,4 ml) inneholder 10 doser med 0,2 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,2 ml) inneholder 3 mikrogram tozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkeltrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år uten historikk av fullført primær covid-19-serie eller gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon

Comirnaty 3 mikrogram/dose administreres intramuskulært etter fortynning som en primær serie med 3 doser (0,2 ml hver). Det anbefales at den andre dosen administreres 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose administrert minst 8 uker etter den andre dosen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hvis et barn fyller 5 år mellom dosene i den primære serien, bør han/hun fullføre den primære serien med samme dosenivå på 3 mikrogram.

Spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år med historikk av fullført primær covid-19-serie eller gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon

Comirnaty 3 mikrogram/dose administreres intramuskulært etter fortynning som en enkel dose på 0,2 ml for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 6 måneder til 4 år

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Kombinasjon med andre covid-19-vaksiner

Den primære vaksinasjonsserien består av enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombinasjon), men overskrider ikke det totale antallet doser som er påkrevd som primær serie. Den primære serien skal kun administreres én gang.

En kombinasjon av Comirnaty med covid-19-vaksiner fra andre produsenter har ikke blitt fastslått.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for barn i alderen 5 til 11 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortynning (se pkt. 6.6).

Etter fortynning inneholder hetteglassene med Comirnaty 10 doser à 0,2 ml vaksine. For å kunne trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Hos spedbarn i alderen fra 6 til under 12 måneder er det anbefalte injeksjonsstedet den anterolaterale siden av låret. Hos personer 1 år og eldre er det anbefalte injeksjonsstedet den anterolaterale siden av låret eller deltamuskelen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyaktig observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke beregnet på personer eldre enn 5 år.

For detaljer for bruk hos personer eldre enn 5 år, se preparatomtalen for andre formuleringer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Spedbarn i alderen 6 til 23 måneder – etter 3 doser

I en analyse av studie 3 (fase 2/3) var 1 776 spedbarn (1 178 Comirnaty 3 mikrogram og 598 placebo) i alderen 6 til 23 måneder. Basert på data fra den blinde placebokontrollerte oppfølgingsperioden frem til cut-off den 29. april 2022, har 570 spedbarn i alderen 6 til 23 måneder som fikk en primærserie med 3 doser (386 Comirnaty 3 mikrogram og 184 placebo) blitt fulgt i median 1,3 måneder etter den tredje dosen.

De hyppigste bivirkningene hos spedbarn i alderen 6 til 23 måneder som fikk en hvilken som helst primær dose inkluderte irritabilitet (> 60 %), døsigheit (> 40 %), nedsatt appetitt (> 30 %), ømhet på injeksjonsstedet (> 20 %), rødhet på injeksjonsstedet og feber (> 10 %).

Barn i alderen 2 til 4 år – etter 3 doser

I en analyse av studie 3 (fase 2/3) var 2750 barn (1 835 Comirnaty 3 mikrogram og 915 placebo) i alderen 2 til 4 år. Basert på data fra den blinde placebokontrollerte oppfølgingsperioden frem til cut-off den 29. april 2022, har 886 barn i alderen 2 til 4 år som fikk en primærserie med 3 doser (606 Comirnaty 3 mikrogram og 280 placebo) blitt fulgt i median 1,4 måneder etter den tredje dosen.

De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 2 til 4 år som fikk en hvilken som helst primær dose inkluderte smerter på injeksjonsstedet og tretthet (> 40 %), rødhet på injeksjonsstedet og feber (> 10 %).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med Comirnaty 10 mikrogram og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 30 %), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (\geq 20 %), myalgi, frysninger og diaré (> 10 %).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 30 %), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i \geq 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i \geq 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>50 %), myalgi (>40 %) og frysninger (>30 %), artralgi (>20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-dosserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i \geq 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>40 %), myalgi (>30 %), frysninger og artralgi (>20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersøkt fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose).

Bivirkningstabell for kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett ⁱ , kløe, urtikaria, angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt ^j
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Irritabilitet ^k
	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, døsigheit ^k
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^l
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, ømhet på injeksjonsstedet ^k , fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet

	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerte armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos deltakere i alderen 6 måneder til 11 år.
- Frekvenskategorien for utslett var vanlige hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
- Frekvenskategorien for nedsatt appetitt var svært vanlige hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
- Irritabilitet, ømhet på injeksjonsstedet og døsighet gjelder deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne \geq 56-år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser covid-19 mRNA-vaksine eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunoglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) \geq 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 3.

Tabell 3. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ¹ ^b Overvåkningstid ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ¹ ^b Overvåkningstid ^c (n ² ^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte besøk før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n² = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektpunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 4), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogruppene.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjerterefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkingsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikeren.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da

alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomschnittsforholdet [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effekttdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 5. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos ungdom i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforkholdet (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Sammendrag av geometrisk gjennomsnittsforkhold for 50 % nøytraliserende titre og forskjell i prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt t ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging -mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre^f (GMT^c)	1 måned etter dose 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 t ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Forskjell % ⁱ (95% KI ^j)	Oppfylte immunobridging -mål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % nøytraliserende titre^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforkhold; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative ved dose 1-visit og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2-visitter, og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponensiere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiprokale serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponsrate erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $>-10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter boosterdose

En boosterdose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster dosen sammenlignet med før booster dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

Analyse	Tidspunkt for prøvetaking ^a		
	1 måned etter booserdose (n ^b =67)	1 måned etter booserdose 2 (n ^b =96)	1 måned etter booserdose / 1 måned etter booserdose 2
	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponensiere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Effekt og immunogenisitet av en primærserie med 3 doser hos spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år

Effektanalysen av studie 3 ble utført på tvers av den kombinerte populasjonen av deltakere i alderen 6 måneder til 4 år basert på tilfeller bekreftet blant 873 deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 381 deltakere i placebogrupperen (randomiseringsforhold på 2:1) som mottok alle 3 doser av studieintervensjon i løpet av den blinde oppfølgingsperioden når Omicron-varianten av SARS-CoV-2 (BA.2) var den dominerende varianten i sirkulasjon (cut-off den 17. juni 2022).

Vaksineeffektresultatene etter dose 3 hos deltakere i alderen 6 måneder til 4 år er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8. Vaksineeffekt – første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 3 – blindet oppfølgingsperiode – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 3 – fase 2/3 – 6 måneder til 4 års alder – evaluerbar effekt (3-dose)-populasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 3 hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2*			
Undergruppe	covid-19 mRNA vaksine 3 mikrogram/dose N^a=873 tilfeller n¹^b Overvåkingstid^c (n²^d)	Placebo N^a=381 tilfeller n¹^b Overvåkingstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI^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 amplifiseringstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaksineeffekt.

* Deltakere som ikke hadde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dager etter mottak av dose 3) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. negativt N-bindende antistoff [serum]-resultat ved dose 1, 1 måned etter dose 2 (hvis tilgjengelig) og ved studievisitt for dose 3 (hvis tilgjengelig), SARS-CoV-2 ikke påvist av NAAT [vattpinne til nese] ved studievisittene for dose 1, dose 2 og dose 3, og et negativt NAAT [vattpinne til nese]-resultat ved enhver uplanlagt visitt før til 7 dager etter mottak av dose 3) og ikke hadde noen medisinsk historie med covid-19, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkingstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 3 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for VE er utledet basert på Clopper og Pearson-metoden justert for overvåkingstid.

Vaksineeffekten hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var lignende deltakerne uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Alvorlig covid-19-kriterier (som beskrevet i protokollen, basert på FDA-definisjon og modifisert for barn) ble oppfylt for 12 tilfeller (8 covid-19 mRNA-vaksine og 4 placebo) blant deltakere i alderen 6 måneder til 4 år. Blant deltakere i alderen 6 måneder til 23 måneder, ble alvorlig covid-19-kriterier oppfylt for 3 tilfeller (2 covid-19 mRNA-vaksine og 1 placebo).

Immunogenisitetsanalyser har blitt utført i den immunobridgende undergruppen av 82 deltakere i

studie 3 i alderen 6 til 23 måneder og 143 deltakere i studie 3 i alderen 2 til 4 år uten tegn på infeksjon opptil 1 måned etter dose 3 basert på en data-cut-off den 29. april 2022.

SARS-CoV-2 50 % nøytraliserende antistofftitere (NT50) ble sammenlignet mellom en immunogenisitetsundergruppe av fase 2/3-deltakere i alderen 6 til 23 måneder og 2 til 4 år fra studie 3 1 måned etter den primære serien med 3 doser og en tilfeldig valgt undergruppe fra studie 2 fase 2/3-deltakere i alderen 16 til 25 år 1 måned etter den primære serien med 2 doser, ved bruk av en mikronøytraliseringsanalyse mot referankestammen (USA_WA1/2020).

De primære immunobridgende analysene sammenlignet de geometriske gjennomsnittstirene (ved bruk av et geometrisk gjennomsnittsforshold [GMR]) og seroresponsen (definert som å oppnå minst 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra før dose 1) i den evaluerbare immunogenisitetspopulasjonen av deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 3 hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder og 2 til 4 år og opptil 1 måned etter dose 2 hos deltakere i alderen 16 til 25 år. De forhåndsdefinerte immunobridgende kriteriene ble oppfylt for både GMR og seroresponsforskjellen for begge aldersgruppene (tabell 9).

Tabell 9. SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) og forskjell i prosentandeler av deltakere med serorespons 1 måned etter vaksineserien – immunobridgende undergruppe – deltakere 6 måneder til 4 år (studie 3) 1 måned etter dose 3 og deltakere 16 til 25 år (studie 2) 1 måned etter dose 2 – uten bevis for SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) 1 måned etter vaksineserie							
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre) ^e							
Alder	N^a	GMT^b (95 % KI^b) (1 måned etter dose 3)	Alder	N^a	GMT^b (95 % KI^b) (1 måned etter dose 2)	Alder	GMR^{c,d} (95 % KI)
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)
Forskjell i prosentandeler av deltakere med serorespons 1 måned etter vaksineserie							
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre) ^e							
Alder	N^a	n^f (%) (95 % KI^g) (1 måned etter dose 3)	Alder	N^a	n^f (%) (95 % KI^g) (1 måned etter dose 2)	Alder	Forskjell i seroresponsrater %^h (95 % KI^{i,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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforshold; GMT = geometrisk gjennomsnittstire; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2. Merk: Deltakere som ikke hadde serologisk eller virologisk bevis [(opptil 1 måned etter blodprøvetaking for dose 2 (studie 2) eller 1 måned etter dose 3 (studie 3)] på tidligere SARS CoV-2-infeksjon (dvs. negativt N-bindinge antistoff [serum]-resultat ved dose 1, dose 3 (studie 3) og 1 måned etter dose 2 (studie 2) eller 1 måned etter dose 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ikke påvist av NAAT [vattpinne til nese] ved studievisittene for dose 1, dose 2 og dose 3 (studie 3), og et negativt NAAT [vattpinne til nese]-resultat ved enhver uplanlagt visitt inntil 1 måned etter dose 2 (studie 2) eller blodprøvetaking 1 måned etter dose 3 (studie 3) og ikke hadde noen medisinsk historie med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et postvaksinasjonsanalyseresultat $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- a. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt for GMT-er og antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved både baseline og gitt dose/prøvetakingstidspunkt for seroresponserater.
- b. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).
- d. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) deklarerer immunobridging basert på GMR hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR-forholdet er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserer leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliserer.
- f. n = Antall deltakere med serorespons for en gitt analysen for et gitt dose-/prøvetakingstidspunkt.
- g. Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- h. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (yngre aldersgrupper minus 16 til 25 år).
- i. 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- j. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) deklarerer immunobridging basert på seroresponserate hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i proporsjoner er større enn 10,0 % gitt at immunobridging-kriteriene baser på GMR ble møtt.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjons- og utviklingstoksitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av

forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20). SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frosset hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Kontroller at utløpsdatoen på den ytre esken er oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og at den opprinnelige utløpsdatoen er strøket ut.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i oppbevaringsperioden på 10 uker mellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i opptil 24 timer ved temperaturer fra

8 °C til 30 °C, inkludert i opptil 12 timer etter første anbrudd.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,4 ml konsentrat til dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et rødbrunt vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **rødbrunt plastløkk** og at **produktnavnet er Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (spedbarn og barn 6 måneder til 4 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.

- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 2,2 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Tyskland
 Telefon: +49 6131 904-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020
 Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass (med grått lokk). Skal ikke fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram riltozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (original). Riltozinameran er enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (omikron BA.1).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon.

Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og eldre som tidligere har mottatt minst den primære vaksinasjonsserien mot covid-19 (se pkt. 4.2 og 5.1).

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 12 år og eldre

Comirnaty Original/Omicron BA.1 administreres intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml for personer i alderen 12 år og eldre som tidligere har mottatt minst en primær vaksinasjonsserie mot covid-19 (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.1 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 12 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos barn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Skal ikke fortynnes før bruk.

Hetteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.1 inneholder 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksinerings.

Nøye observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosedyre. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosedyre med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosedyre og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosedyre.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosedyren. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosedyre skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosedyren.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinenes effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Original/Omicron BA.1 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Original/Omicron BA.1 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.1 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester, har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Ettersom forskjellene mellom produktene er begrenset til spikeproteinsekvensen, og det ikke er noen klinisk meningsfulle forskjeller i reaktogenisiteten, kan Comirnaty Original/Omicron BA.1 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.1 ved amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.1 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Deltakere i alderen >55 år – etter en boosterdose med Comirnaty Original/Omicron BA.1 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fikk 305 voksne > 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram) 4,7 til 11,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.1 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,7 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.1 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter Comirnaty booster (tredje dose). De hyppigste bivirkningene hos deltakere over 55 år var smerter på injeksjonsstedet (> 50 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 30 %), myalgi (> 20 %), frysninger og artralgi (> 10 %). Ingen nye bivirkninger ble identifisert for Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Deltakere i alderen 18 til ≤ 55 år – etter en boosterdose med monovalent Omicron BA.1 (fjerde dose)
Sikkerheten til en Comirnaty Original/Omicron BA.1 boosterdose hos individer fra 18 til ≤ 55 år er ekstrapolert fra sikkerhetsdata fra en undergruppe på 315 voksne 18 til ≤ 55 år som fikk en booster (fjerde dose) av Omicron BA.1 30 mikrogram (monovalent) etter å ha fullført 3 doser Comirnaty. De hyppigste bivirkningene hos disse deltakerne i alderen 18 til ≤ 55 år var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi (> 30 %), frysninger (> 30 %) og artralgi (> 20 %).

Comirnaty 30 mikrogram

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 50 %), myalgi (> 40 %) og frysninger (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen med Comirnaty.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingsstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi (> 30 %), frysninger og artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingsstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har

1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster-dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en booster-dose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Booster-dose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty booster-dose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog booster-dose) (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemme ^d , hevelse i ansiktet ^g

a. Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en booster-dose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.

- b. Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- c. Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktsslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktsslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktsslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- d. Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- e. Gjelder den vaksinerte armen.
- f. En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- g. Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- h. De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket

perfusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Relativ vaksineimmunogenisitet hos deltakere >55 år – etter en boosterdose med Comirnaty Original/Omicron BA.1 (fjerde dose)

I en foreløpig analyse av en undergruppe fra studie 4 (understudie E), fikk 610 voksne over 55 år som hadde fullført en serie på tre doser med Comirnaty, én av følgende som boosterdose (fjerde dose): Comirnaty (30 mikrogram) eller Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram). GMR og seroresponsrater ble evaluert 1 måned etter Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram) boostervaksinasjon frem til en cut-off-dato den 16. mai 2022 som representerer en median på minst 1,7 måneder med oppfølging etter booster. Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram) boosterdose ble administrert 4,7 til 11,5 måneder (median 6,3 måneder) etter den tredje dosen.

Det primære formålet med analysen var å vurdere overlegenhet med hensyn til nivå av nøytraliserende titer og ikke-underlegenhet med hensyn til seroresponshastighet av anti-Omicron-immunresponsen induert av en dose med Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram) relativt til responsen fremkalt av en dose Comirnaty (30 mikrogram) gitt som en fjerde dose hos Comirnaty-erfarne deltakere over 55 år.

Overlegenhet av Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram) mot Comirnaty (30 mikrogram) ble oppfylt, da den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR var >1 (tabell 2).

Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline (før studievaksinasjonen). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, anses postvaksinasjonsmålet på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

Forskjellen i prosentandeler av deltakere som oppnådde serorespons på omikron-varianten mellom Comirnaty Original/Omicron BA.1-gruppen (71,6 %) og Comirnaty-gruppen (57 %) var 14,6 % (tosidig 95 % KI: 4,0 %, 24,9 %). Kriteriet for ikke-underlegenhet ble dermed oppfylt.

Tabell 2. Understudie E – Geometriske gjennomsnittsforskjeller for sammenligning mellom vaksinegrupper – deltakere uten bevis for infeksjon opp til 1 måned etter dose 4 – utvidet kohort – immunogenisitetsundergruppe – deltakere over 55 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

Analyse	Vaksinegruppe (som randomisert)	Prøvetakingstidspunkt ^a	N ^b	GMT (95 % KI) ^c	GMR (95 % KI) ^d
SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse - Omicron BA.1 - NT50 (titre)	Comirnaty (30 mikrogram)	1 måned	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)	1 måned	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse - referansestamme - NT50 (titre)	Comirnaty (30 mikrogram)	1 måned	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)	1 måned	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjeller; GMT = geometriske gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NAAT = nukleinsyre amplifikasjonstest; NT50 = 50 % nøytraliseringsstiter; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Immunogenisitetsundergruppe = et tilfeldig utvalg av 230 deltakere fra hver vaksinegruppe valgt fra den utvidede kohorten.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis (før 1-månedens blodprøvetaking etter studien) for tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] var negativt ved studievaksinasjon og

ved besøk 1 måned etter vaksinasjon, negativt NAAT-resultat [neseprøve] ved studievaksinasjonsbesøket og alle uplanlagt besøk før 1-måneders blodprøvetaking etter studievaksinasjonen) og som ikke hadde noen sykehistorie med covid-19, ble inkludert i analysen.

a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.

b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved det gitte prøvetakingstidspunktet.

c. GMT og tosidige 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. GMR og tosidige 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (vaksinegruppe i den tilsvarende raden - Comirnaty [30 mikrogram]) og tilsvarende KI (basert på student t-fordelingen).

Comirnaty 30 mikrogram

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser covid-19 mRNA-vaksine eller placebo.

Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunoglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 3.

Tabell 3. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 4.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ¹ ^b Overvåkningstid ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ¹ ^b Overvåkningstid ^c (n ² ^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n² = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektpunktestimater støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 5), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogruppene.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjerterefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikeren.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser.

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for

tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforholdet [GMR] var >0,67.

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre – etter boosterdose

Effektiviteten av en boosterdose med Comirnaty ble basert på en vurdering av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). I studie 2 viste analyser av NT50 1 måned etter booster dosen, sammenlignet med 1 måned etter primærserien hos personer i alderen 18 til og med 55 år som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter boostervaksinasjon, noninferioritet for både geometrisk gjennomsnittsforhold (GMR) og forskjell i seroresponshastigheter. Serorespons for en deltaker ble definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning i NT50 fra baseline (før primærserien). Disse analysene er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT og seroresponsratesammenligning av 1 måned etter boosterdose med 1 måned etter primærserie – deltakere i alderen 18 til 55 år uten tegn på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose* – boosterdose evaluerbar immunogenisitetpopulasjon[±]

	n	1 måned etter boosterdose (95 % KI)	1 måned etter primærserie (95 % KI)	1 måned etter boosterdose - 1 måned etter primærserie (97,5 % KI)	Møtte ikke-underlegenhetsmål (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre (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 % nøytraliserende titre[†]	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforhold; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-bindende = SARS-CoV-2 nukleoproteinbindende; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; J/N = ja/nei.

[†] SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiprokale serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.

* Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (inntil 1 måned etter å ha fått boosterdose med Comirnaty) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative og hvor SARS-CoV-2 ikke ble påvist med NAAT [vattpinne til nese]) og som hadde en negativ NAAT (vattpinne til nese) ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter booster dosen, ble inkludert i analysen.

[±] Alle kvalifiserte deltakere som hadde mottatt 2 doser med Comirnaty som opprinnelig randomisert, med dose 2 mottatt innen den forhåndsdefinerte perioden (innen 19 til 42 dager etter dose 1), fikk en boosterdose med Comirnaty, hadde minst 1 gyldig og bestemt immunogenisitetsresultat etter boosterdose fra en

blodprøve innenfor en hensiktsmessig periode (innen 28 til 42 dager etter booster-dosen), og hadde ingen andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater ved begge prøvetidspunkter innen den spesifiserte perioden.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsløgaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 97,5 % KI ble beregnet ved å eksponensiere gjennomsnittsforskjellene i analysens logaritmer og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- n = antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved baseline, 1 måned etter dose 2 og 1 måned etter booster-dosen innen den spesifiserte perioden. Disse verdiene er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt dose/prøvetidspunkt. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (1 måned etter booster-dose – 1 måned etter dose 2).
- Justert Wald tosidig KI for differansen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for prosentandelen er $>-10\%$.

Relativ vaksineeffekt hos pasienter i alderen 16 år og eldre – etter booster-dose

En interimeffektivitetsanalyse av studie 4, en placebokontrollert boosterstudie utført med cirka 10 000 deltakere i alderen 16 år og eldre, som ble rekruttert fra studie 2, evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller som hadde oppstått minst 7 dager etter boostervaksineringsopptil en cut-off-dato for data den 5. oktober 2021, som representerer en oppfølging etter booster-dosen på median 2,5 måneder. Booster-dosen ble administrert 5 til 13 måneder (median 11 måneder) etter den andre dosen. Vaksineeffekt av Comirnaty-booster-dosen etter den primære serien i forhold til placebo-boostergruppen, som bare fikk dosen fra den primære serien, ble vurdert.

Informasjonen om relativ vaksineeffekt for pasienter i alderen 16 år og eldre uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon, vises i tabell 7. Relativ vaksineeffekt hos deltakere med eller uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 88,5 % til 97,9 %), tilsvarende det som ses hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon. Primære covid-19-tilfeller observert fra 7 dager etter boostervaksinasjon, var 7 primære tilfeller i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfeller i placebo-gruppen.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon – deltakere i alderen 16 år og eldre uten bevis på infeksjon – evaluerbar effektivitetspopulasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter booster-dose hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	Comirnaty N^a = 4695 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 4671 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Relativ vaksineeffekt^e % (95 % KI^f)
Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av boostervaksinasjon) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1, og som hadde negativ NAAT [vattpinne til nese] ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter boostervaksinasjon, ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter boostervaksinasjon til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Relativ vaksineeffekt av Comirnaty-boostergruppen i forhold til placebogruppen (ikke-booster)
- f. Tosidig konfidensintervall (KI) for relativ vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert for overvåkningstiden.

Immunogenitet av en boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent COVID-19-vaksine
 Effektiviteten av en Comirnaty boosterdose (30 mikrogram) hos personer som fullførte primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) utledes fra immunogenitetsdata fra en uavhengig fase 1/2, åpen klinisk studie fra National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) utført i USA. I denne studien, fikk voksne (fra 19 til 80 år) som hadde fullført primær vaksinasjon med Moderna 100 mikrogram, 2 doseserier (N = 51, gjennomsnittsalder 54 ± 17), Janssen enkelt dose (N = 53, gjennomsnittsalder 48 ± 14), eller Comirnaty 30 mikrogram, 2 doseserier (N = 50, gjennomsnittsalder 50 ± 18) minst 12 uker før registrering og som ikke rapporterte noen historie med SARS-CoV-2-infeksjon, en boosterdose av Comirnaty (30 mikrogram). Boosterdosen med Comirnaty induserte en 36, 12 og 20 ganger GMR-økning i nøytraliserende titre etter de primære dosene med henholdsvis Janssen, Moderna og Comirnaty.

Heterolog boosting med Comirnaty ble også evaluert i CoV-BOOST-studien (EudraCT 2021 002175-19), en randomisert, kontrollert fase 2 multisenterstudie av tredje dose boostervaksinasjon mot covid-19, der 107 voksne deltakere (median alder 71 år, interkvartilområde 54 til 77 år) ble randomisert minst 70 dager etter 2 doser med AstraZeneca covid-19-vaksine. Etter AstraZeneca covid-19 primærvaksineserien, økte pseudovirus (villtype), nøytraliserende antistoff NT50 GMR-ændring 21,6 ganger med heterolog Comirnaty booster (n = 95).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares i enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Utløpsdatoen på den ytre esken skal ha blitt oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og den opprinnelige utløpsdatoen skal ha blitt strøket ut.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, innenfor den 10 uker lange oppbevaringsperioden imellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i inntil 24 timer i temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert inntil 12 timer etter første gang det er stukket hull i proppen.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Åpnet hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd av pakningen utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,25 ml dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et grått vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 6 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.1 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. En pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020
Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et enkeltdose- eller et multidosehetteglass (med grått lokk). Skal ikke fortynnes før bruk.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram famtozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (original). Famtozinameran er enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (omikron BA.4-5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon.

Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og eldre.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 12 år og eldre

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml for personer i alderen 12 år og eldre uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 12 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrik formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos barn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Skal ikke fortynnes før bruk.

Foretrukket sted er deltamusklene i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkuttant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

Enkeltdosehetteglass

Enkeltdosehetteglass med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 inneholder 1 dose à 0,3 ml vaksine.

- Trekk opp en enkeltdose Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 på 0,3 ml.
- Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Multidosehetteglass

Multidosehetteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 inneholder 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyler:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterede reaksjoner

Angstrelaterede reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterede reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinenes effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester, har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data tilgjengelig med andre vaksinevarianter kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ved amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er avledet fra sikkerhetsdata fra Comirnaty- og Omicron-tilpassede vaksiner.

Comirnaty 30 mikrogram

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 50 %), myalgi (> 40 %) og frysninger (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen med Comirnaty.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi (> 30 %), frysninger og artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med

Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en boosterdose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet (> 60 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), frysninger (> 10 %) og leddsmerter (> 10 %).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette

	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerede lemme ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerede armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortynning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftiter (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 2).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (Tabell 2).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 3).

Tabell 2. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18 til og med 55 år / ≥ 56 år	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på ≥ 4 × LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.

- g. Noninferiority erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- i. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- j. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- k. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- l. Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- m. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- n. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 3. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referanse-stamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mikrogram

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksine kandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder

etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 4.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 5.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 6), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av

overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser.

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforskjellet [GMR] var >0,67.

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre – etter boosterdose

Effektiviteten av en boosterdose med Comirnaty ble basert på en vurdering av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). I studie 2 viste analyser av NT50 1 måned etter booster dosen, sammenlignet med 1 måned etter primærserien hos personer i alderen 18 til og med 55 år som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter boostervaksinasjon, noninferioritet for både geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og forskjell i seroresponshastigheter. Serorespons for en deltaker ble definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning i NT50 fra baseline (før primærserien). Disse analysene er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7. SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT og seroresponsratesammenligning av 1 måned etter boosterdose med 1 måned etter primærserie – deltakere i alderen 18 til 55 år uten tegn på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose* – boosterdose evaluerbar immunogenisitetpopulasjon[±]

	n	1 måned etter boosterdose (95 % KI)	1 måned etter primærserie (95 % KI)	1 måned etter boosterdose-1 måned etter primærserie (97,5 % KI)	Møtte ikke-underlegen hetsmål (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre (GMT)^b	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (7,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % nøytraliserende titre[†]	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsfaktor; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-bindende = SARS-CoV-2 nukleoproteinbindende; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; J/N = ja/nei.

[†] SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus

Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.

* Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (inntil 1 måned etter å ha fått boosterdose med Comirnaty) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative og hvor SARS-CoV-2 ikke ble påvist med NAAT [vattpinne til nese]) og som hadde en negativ NAAT (vattpinne til nese) ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter booster dosen, ble inkludert i analysen.

[±] Alle kvalifiserte deltakere som hadde mottatt 2 doser med Comirnaty som opprinnelig randomisert, med dose 2 mottatt innen den forhåndsdefinerte perioden (innen 19 til 42 dager etter dose 1), fikk en boosterdose med Comirnaty, hadde minst 1 gyldig og bestemt immunogenisitetresultat etter boosterdose fra en blodprøve innenfor en hensiktsmessig periode (innen 28 til 42 dager etter booster dosen), og hadde ingen andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater ved begge prøvetidspunkter innen den spesifiserte perioden.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsløgaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 97,5 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i analysens logaritmer og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- n = antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved baseline, 1 måned etter dose 2 og 1 måned etter booster dosen innen den spesifiserte perioden. Disse verdiene er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt dose/prøvetidspunkt. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (1 måned etter boosterdose – 1 måned etter dose 2).
- Justert Wald tosidig KI for differansen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for prosentandelen er $>-10 \%$.

Relativ vaksineeffekt hos pasienter i alderen 16 år og eldre – etter boosterdose

En interimaktivitetsanalyse av studie 4, en placebokontrollert boosterstudie utført med cirka 10 000 deltakere i alderen 16 år og eldre, som ble rekruttert fra studie 2, evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller som hadde oppstått minst 7 dager etter boostervaksinering opptil en cut-off-dato for data den 5. oktober 2021, som representerer en oppfølging etter booster på median 2,5 måneder. Booster dosen ble administrert 5 til 13 måneden (median 11 måneder) etter den andre dosen. Vaksineeffekt av Comirnaty-boosterdosen etter den primære serien i forhold til placebo-

boostergruppen, som bare fikk dosen fra den primære serien, ble vurdert.

Informasjonen om relativ vaksineeffekt for pasienter i alderen 16 år og eldre uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon, vises i tabell 7. Relativ vaksineeffekt hos deltakere med eller uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 88,5 % til 97,9 %), tilsvarende det som ses hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon. Primære covid-19-tilfeller observert fra 7 dager etter boostervaksinasjon, var 7 primære tilfeller i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfeller i placebogruppen.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon – deltakere i alderen 16 år og eldre uten bevis på infeksjon – evaluerbar effektivitetspopulasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boosterdose hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	Comirnaty N^a = 4695 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Relativ vaksineeffekt^e % (95 % KI^f)
Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av boostervaksinasjon) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1, og som hadde negativ NAAT [vattpinne til nese] ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter boostervaksinasjon, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter boostervaksinasjon til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Relativ vaksineeffekt av Comirnaty-boostergruppen i forhold til placebogruppen (ikke-booster)
- Tosidig konfidensintervall (KI) for relativ vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert for overvåkningstiden.

Immunogenitet av en boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent COVID-19-vaksine
Effektiviteten av en Comirnaty boosterdose (30 mikrogram) hos personer som fullførte primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) utledes fra immunogenitetsdata fra en uavhengig fase 1/2, åpen klinisk studie fra National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) utført i USA. I denne studien, fikk voksne (fra 19 til 80 år) som hadde fullført primær vaksinasjon med Moderna 100 mikrogram, 2 doseserier (N = 51, gjennomsnittsalder 54 ± 17), Janssen enkeltdose (N = 53, gjennomsnittsalder 48 ± 14), eller Comirnaty 30 mikrogram, 2 doseserier (N = 50, gjennomsnittsalder 50 ± 18) minst 12 uker før registrering og som ikke rapporterte noen historie med SARS-CoV-2-infeksjon, en boosterdose av Comirnaty (30 mikrogram). Boosterdosen med Comirnaty induserte en 36, 12 og 20 ganger GMR-økning i nøytraliserende titre etter de primære dosene med henholdsvis Janssen, Moderna og Comirnaty.

Heterolog boosting med Comirnaty ble også evaluert i CoV-BOOST-studien (EudraCT 2021 002175-19), en randomisert, kontrollert fase 2 multisenterstudie av tredje dose boostervaksinasjon mot covid-19, der 107 voksne deltakere (median alder 71 år) år, interkvartilområde 54 til 77 år) ble

randomisert minst 70 dager etter 2 doser med AstraZeneca covid-19-vaksine. Etter AstraZeneca covid-19 primærvaksineserien, økte pseudovirus (villtype), nøytraliserende antistoff NT50 GMR-ending 21,6 ganger med heterolog Comirnaty booster (n = 95).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjons- og utviklingstoksitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20). SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frosset hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares i enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Enkeldosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 enkeltdosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 multidosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Utløpsdatoen på den ytre esken skal ha blitt oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og den opprinnelige utløpsdatoen skal ha blitt strøket ut.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, innenfor den 10 uker lange oppbevaringsperioden imellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i inntil 24 timer i temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert inntil 12 timer etter første gang det er stukket hull i proppen.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Åpnet hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd av pakningen utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersjon leveres i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et grått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Pakningsstørrelse enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass.

Pakningsstørrelse multidosehetteglass: 10 hetteglass eller 195 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass

- Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
- Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Tyskland
 Telefon: +49 6131 904-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeltdosehetteglass

EU/1/20/1528/014

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med oransje lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (1,3 ml) inneholder 10 doser med 0,2 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,2 ml) inneholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (original). Famtozinameran er enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (omikron BA.4-5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos barn i alderen 5 til 11 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres intramuskulært etter fortynning som en enkeltdose på 0,2 ml for barn i alderen 5 til 11 år uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 5 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose skal kun brukes til barn i alderen 5 til 11 år.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortynning (se pkt. 6.6).

Etter fortynning inneholder hetteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 doser à 0,2 ml vaksine. For å kunne trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksinerings.

Nøye observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosedyre. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosedyre med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosedyre og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosedyre.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosedyren. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosedyre skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosedyren.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med andre vaksiner er ikke undersøkt. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester, har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data tilgjengelig med andre vaksinevarianter kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ved amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er avledet fra sikkerhetsdata fra Comirnaty- og Omicron-tilpassede vaksiner.

Comirnaty

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med den opprinnelige godkjente Comirnaty 10 mikrogram vaksinen og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 30\%$), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, frysninger og diaré ($> 10\%$).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 30 %), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 50 %), myalgi (> 40 %) og frysninger (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi (> 30 %), frysninger og artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har

1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster-dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en booster-dose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Booster-dose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty booster-dose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog booster-dose).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Barn mellom 5 og 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 3) fikk 113 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fullført 3 doser med Comirnaty, fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. (5/5 mikrogram) 2,6 til 8,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,6 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 5 til 11 år, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en booster-dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), frysninger ($> 10\%$) og leddsmerter ($> 10\%$).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 5 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 5 år og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt

Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ⁱ
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemme ^d , hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerte armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos barn i alderen 5 til 11 år.
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinering med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)
I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 103 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty. Hos deltakere i alderen 5 til 11 år som fikk en tredje dose av Comirnaty, var henholdsvis 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned etter en boosterdose (fjerde dose) viste at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte generelt lignende Omicron BA.4/BA.5-spesifikke nøytraliserende titre sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 5 til 11 år er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2. Studie 6 – Geometrisk gjennomsnittsforskjell og geometriske gjennomsnittstitre – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; N-binding = SARS-CoV-2-nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk synn coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig KI ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt for analysen og korresponderende KI basert på analyse av log-transformerte analyseresultater ved hjelp av en lineær regresjon-modell med log-transformerte nøytraliserende titre ved baseline, infeksjonsstatus etter baseline og vaksinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 3).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (tabell 3).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 4).

Tabell 3. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
–micron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)
–micron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på ≥ 4 × LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

- e. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- f. Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.
- g. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- i. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- j. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- k. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- l. Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline (< median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- m. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- n. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 4. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Prøve- takings- tidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
–micron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referanse- stamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre

vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 5.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 6.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 20 998 Tilfeller n^{1b} Overvåkningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21 096 Tilfeller n^{1b} Overvåkningstid^c (n^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n_1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 7), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerer.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av

overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforskjoldet [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effektdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 8. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n² = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos ungdom i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforskjell (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9. Sammendrag av geometrisk gjennomsnittsforshold for 50 % nøytraliserende titre og forskjell i prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt t ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging -mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre^f (GMT^c)	1 måned etter dose 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 t ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Forskjell % ⁱ (95% KI ^j)	Oppfylte immunobridging -mål ^k (J/N)
Seroresponstrate (%) for 50 % nøytraliserende titre^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforshold; GMT = geometrisk gjennomsnittstite; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative ved dose 1-visit og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2-visitter, og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserings leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponstrate erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $>-10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter boosterdose

En boosterdose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster dosen sammenlignet med før booster dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

Analyse	Tidspunkt for prøvetaking ^a		1 måned etter booserdose / 1 måned etter booserdose 2
	1 måned etter booserdose (n ^b =67) GMT ^c (95 % KI ^c)	1 måned etter booserdose 2 (n ^b =96) GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Kontroller at utløpsdatoen på den ytre esken er oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og at den opprinnelige utløpsdatoen er strøket ut.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i oppbevaringsperioden på 10 uker mellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i opptil 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert i opptil 12 timer etter første anbrudd.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,3 ml konsentrat til dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et oransje vippelukk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **oransje plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (barn 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 4 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen

(EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.

- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlijn hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,3 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 for barn i alderen 5 til 11 år. Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/011

EU/1/20/1528/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et enkeltdose- eller et multidosehetteglass (med blått lokk). Skal ikke fortynnes før bruk.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (original). Famtozinameran er enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (omikron BA.4-5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon.

Vaksinen er en gjennomsiktig til lett opaliserende, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos barn i alderen 5 til 11 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml for barn i alderen 5 til 11 år uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 5 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose skal kun brukes til barn i alderen 5 til 11 år.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrik formuleringer for barn i alderen 6 måneder til 4 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Skal ikke fortynnes før bruk.

Foretrukket sted er deltamuskel i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

Enkeldosehetteglass

Enkeldosehetteglass med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 inneholder 1 dose à 0,3 ml vaksine.

- Trekk opp en enkeldose Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 på 0,3 ml.
- Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Multidosehetteglass

Multidosehetteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 inneholder 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandlinger og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinsens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med andre vaksiner er ikke undersøkt. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester, har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data tilgjengelig med andre vaksinevarianter kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ved amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er avledet fra sikkerhetsdata fra Comirnaty- og Omicron-tilpassede vaksiner.

Comirnaty

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med den opprinnelige godkjente Comirnaty 10 mikrogram vaksinen og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 30 %), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (\geq 20 %), myalgi, frysninger og diaré (> 10 %).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 30 %), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i \geq 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i \geq 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 50 %), myalgi (> 40 %) og frysninger (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-dosserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i \geq 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi (> 30 %), frysninger og artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Barn mellom 5 og 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 3) fikk 113 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fullført 3 doser med Comirnaty, fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. (5/5 mikrogram) 2,6 til 8,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,6 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 5 til 11 år, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en boosterdose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), frysninger ($> 10\%$) og leddsmerter ($> 10\%$).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ⁱ
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerede lemme ^d , hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerede armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos barn i alderen 5 til 11 år.
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av

myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-repliserende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)
I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 103 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty. Hos deltakere i alderen 5 til 11 år som fikk en tredje dose av Comirnaty, var henholdsvis 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned etter en boosterdose (fjerde dose) viste at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte generelt lignende Omicron BA.4/BA.5-spesifikke nøytraliserende titre sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte tilsvarende referankestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 5 til 11 år er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2. Studie 6 – Geometrisk gjennomsnittsforskjell og geometriske gjennomsnittstitre – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitet i populasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; N-binding = SARS-CoV-2-nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig KI ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt for analysen og korresponderende KI basert på analyse av log-transformerte analyseresultater ved hjelp av en lineær regresjon-modell med log-transformerte nøytraliserende titre ved baseline, infeksjonsstatus etter baseline og vaksinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og booster (fjerde dose) med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 3).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (tabell 3).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 4).

Tabell 3. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på ≥ 4 × LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

- e. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- f. Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.
- g. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- i. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- j. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- k. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- l. Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline (< median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- m. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- n. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 4. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Prøve- takings- tidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referanse- stamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	105	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre

vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 5.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 til 74 år	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 år og eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasefdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 6.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 7), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerer.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av

overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser.

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforskjoldet [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effektdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 8. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforskjell (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9. Sammenheng av geometrisk gjennomsnittsforskjell for 50 % nøytraliserende titre og forskjell i prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tids- punkt ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging- mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre^f (GMT^c)	1 måned etter dose 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 % KI^h)	n^g (%) (95 % KI^h)	Forskjell %ⁱ (95% KI^j)	Oppfylte immunobridging- mål^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % nøytraliserende titre^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] -negative ved dose 1- og dose 2- og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2- og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $>0,67$ og punktstimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserings leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponsrate erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $>-10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter booster dose

En booster dose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en

boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster-dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

	Tidspunkt for prøvetaking ^a		
	1 måned etter booserdose (n ^b =67)	1 måned etter booserdose 2 (n ^b =96)	1 måned etter booserdose / 1 måned etter booserdose 2
Analyse	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

18 måneder ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares i enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Enkeldosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 enkeltdosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 multidosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 18 måneder.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Utløpsdatoen på den ytre esken skal ha blitt oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og den opprinnelige utløpsdatoen skal ha blitt strøket ut.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, innenfor den 10 uker lange oppbevaringsperioden imellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i inntil 24 timer i temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert inntil 12 timer etter første gang det er stukket hull i proppen.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Åpnet hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd av pakningen utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersjon leveres i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et blått vippelukk i plast med aluminiumsforsgling.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Pakningsstørrelse enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass.

Pakningsstørrelse multidosehetteglass: 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **blått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (barn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en gjennomsiktig til lett opaliserende dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 for barn i alderen 5 til 11 år.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeltdosehetteglass

EU/1/20/1528/015

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med rødbrunt lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (0,4 ml) inneholder 10 doser med 0,2 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,2 ml) inneholder 1,5 mikrogram tozinameran og 1,5 mikrogram famtozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Tozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (original). Famtozinameran er enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (omikron BA.4-5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år uten historikk av fullført primær covid-19-serie eller gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose administreres intramuskulært etter fortynning som en primær serie med 3 doser (0,2 ml hver).

Det anbefales at den andre dosen administreres 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose administrert minst 8 uker etter den andre dosen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hvis et barn fyller 5 år mellom dosene i den primære serien, bør han/hun fullføre den primære serien med samme dosenivå på 3 mikrogram eller 1,5/1,5 mikrogram.

Spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år med historikk av fullført primær covid-19-serie eller gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose administreres intramuskulært etter fortytning som en enkel dose på 0,2 ml for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 6 måneder til 4 år

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Kombinasjon med andre covid-19-vaksiner

Den primære vaksinasjonsserien består av enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombinasjon), men overskrider ikke det totale antallet doser som er påkrevd som primær serie. Den primære serien skal kun administreres én gang.

En kombinasjon av Comirnaty med covid-19-vaksiner fra andre produsenter har ikke blitt fastslått.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for barn i alderen 5 til 11 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortynning (se pkt. 6.6).

Etter fortytning inneholder hetteglassene med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 doser à 0,2 ml vaksine. For å kunne trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Hos spedbarn i alderen fra 6 til under 12 måneder er det anbefalte injeksjonsstedet den anterolaterale siden av låret. Hos personer 1 år og eldre er det anbefalte injeksjonsstedet den anterolaterale siden av låret eller deltamuskelen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunosuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksинens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke beregnet på personer eldre enn 5 år.

For detaljer for bruk hos personer eldre enn 5 år, se preparatomtalen for andre formuleringer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av en dose med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er avledet fra sikkerhetsdata fra Comirnaty- og Omicron-tilpassede vaksiner.

Comirnaty

Spedbarn i alderen 6 til 23 måneder – etter 3 doser

I en analyse av studie 3 (fase 2/3) var 1 776 spedbarn (1178 opprinnelig godkjent Comirnaty 3 mikrogram og 598 placebo) i alderen 6 til 23 måneder. Basert på data fra den blinde placebokontrollerte oppfølgingsperioden frem til cut-off den 29. april 2022, har 570 spedbarn i alderen 6 til 23 måneder som fikk en primærserie med 3 doser (386 Comirnaty 3 mikrogram og 184 placebo) blitt fulgt i median 1,3 måneder etter den tredje dosen.

De hyppigste bivirkningene hos spedbarn i alderen 6 til 23 måneder som fikk en hvilken som helst primær dose inkluderte irritabilitet (> 60 %), døsigheit (> 40 %), nedsatt appetitt (> 30 %), ømhet på injeksjonsstedet (> 20 %), rødhet på injeksjonsstedet og feber (> 10 %).

Barn i alderen 2 til 4 år – etter 3 doser

I en analyse av studie 3 (fase 2/3) var 2 750 barn (1 835 Comirnaty 3 mikrogram og 915 placebo) i alderen 2 til 4 år. Basert på data fra den blinde placebokontrollerte oppfølgingsperioden frem til cut-off den 29. april 2022, har 886 barn i alderen 2 til 4 år som fikk en primærserie med 3 doser (606 Comirnaty 3 mikrogram og 280 placebo) blitt fulgt i median 1,4 måneder etter den tredje dosen.

De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 2 til 4 år som fikk en hvilken som helst primær dose inkluderte smerter på injeksjonsstedet og tretthet (> 40 %), rødhet på injeksjonsstedet og feber (> 10 %).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med Comirnaty 10 mikrogram og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 30\%$), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, frysninger og diaré ($> 10\%$).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet ($> 70\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 30\%$), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($> 10\%$).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet ($> 90\%$), fatigue og hodepine ($> 70\%$), myalgi og frysninger ($> 40\%$), artralgi og feber ($> 20\%$).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 60\%$), hodepine ($> 50\%$), myalgi ($> 40\%$) og frysninger ($> 30\%$), artralgi ($> 20\%$), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet ($> 10\%$) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose,

en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster-dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster-dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 60\%$), hodepine ($> 40\%$), myalgi ($> 30\%$), frysninger og artralgi ($> 20\%$).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en booster-dose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster-dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster-dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en booster-dose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Booster-dose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty booster-dose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog booster-dose).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Spedbarn i alderen 6 til 23 måneder – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fikk 39 deltakere i alderen 6 til 23 måneder som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.5-5 (1,5/1,5 mikrogram) 2,1 til 8,6 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,7 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder, var irritabilitet ($> 20\%$), nedsatt appetitt ($> 10\%$) og søvnlighet ($> 10\%$).

Barn i alderen 2 til 4 år – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fikk 124 deltakere i alderen 2 til 4 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.5-5 (1,5/1,5 mikrogram) 2,2 til 8,6 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,8 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 2 til 4 år, var smerter på injeksjonsstedet ($> 30\%$) og fatigue ($> 20\%$).

Barn mellom 5 og 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 3) fikk 113 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fullført 3 doser med Comirnaty, fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. (5/5 mikrogram) 2,6 til 8,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,6 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 5 til 11 år, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en boosterdose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet (> 60 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), frysninger (> 10 %) og leddsmerter (> 10 %).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring med Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett ⁱ , kløe, urtikaria, angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt ^j
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Irritabilitet ^k
	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, døsigheit ^k
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^l
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, ømhet på injeksjonsstedet ^k , fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemme ^d , hevelse i ansiktet ^g

a. Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.

- b. Frekvenskategorien for angioødem var sjeldne.
- c. Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktsslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktsslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktsslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- d. Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- e. Gjelder den vaksinerte armen.
- f. En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- g. Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- h. Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos deltakere i alderen 6 måneder til 11 år.
- i. Frekvenskategorien for utslett var vanlige hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
- j. Frekvenskategorien for nedsatt appetitt var svært vanlige hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
- k. Irritabilitet, ømhet på injeksjonsstedet og døsigheit gjelder deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
- l. De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos spedbarn i alderen 6 måneder til 4 år – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 60 deltakere i alderen 6 måneder til 4 år som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) etter å ha fått 3 doser tidligere med Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til dispersjon. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 6 måneder til 4 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til dispersjon.

Ved måned 1 etter en boosterdose (fjerde dose) framkalte en boosterdose med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) høyere Omicron BA.4-5-spesifikke nøytraliserende titre (uavhengig av SARS-CoV-2-status ved baseline) sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til dispersjon. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) framkalte også tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 6 måneder til 4 år er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2. Geometrisk gjennomsnittstitre – undergruppe i Studie 6 – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 6 måneder til og med 4 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Aldersgruppe	Prøvetakings-tidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randommisert)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 3 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^d	6 måned er til og med 4 år	Før vaksinasjon	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)
Reference strain – NT50 (titre) ^d	6 months through 4 years	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titer; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk synn coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.

- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)
I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 103 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty. Hos deltakere i alderen 5 til 11 år som fikk en tredje dose av Comirnaty, var henholdsvis 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned etter en boosterdose (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte generelt lignende Omicron BA.4/BA.5-spesifikke nøytraliserende titre sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 5 til 11 år er oppgitt i tabell 3.

Tabell 3. Studie 6 – Geometrisk gjennomsnittsforshold og geometriske gjennomsnittstitre – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforshold; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; N-binding = SARS-CoV-2-nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk synm coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig KI ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt for analysen og korresponderende KI basert på analyse av log-transformerte analyseresultater ved hjelp av en lineær regresjon-modell med log-transformerte nøytraliserende titre ved baseline, infeksjonsstatus etter baseline og vaksinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftiter (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 4).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (tabell 4).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 5).

Tabell 4. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe-sammenligning	Vaksinegruppe-sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % -I ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5			Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe-sammenligning	Vaksinegruppe-sammenligning ≥ 56 år	

	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^j)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % -I ^l)
SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse								
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punktestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 5. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Prøve- takings- tidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % -I ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referanse- stamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titer; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksine kandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 6.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 7.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n1 ^b Overvåkningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n1 ^b Overvåkningstid ^c (n2 ^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 8), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerer.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforskjellen [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser
Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effekt del (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

Innledende deskriptive resultater for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 9. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 9. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos ungdom i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforkholdet (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10. Sammendrag av geometrisk gjennomsnittsforskjell for 50 % nøytraliserende titre og forskjell i prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt t ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging -mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre^f (GMT^c)	1 måned etter dose 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 t ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Forskjell % ⁱ (95% KI ^j)	Oppfylte immunobridging -mål ^k (J/N)
Seroresponstrate (%) for 50 % nøytraliserende titre^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstittel; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative ved dose 1-visit og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2-visit, og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserende leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponsrater erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $>-10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter boosterdose

En boosterdose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster dosen sammenlignet med før booster dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 11.

Tabell 11. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

Analyse	Tidspunkt for prøvetaking ^a		1 måned etter boosterdose / 1 måned etter boosterdose 2
	1 måned etter boosterdose (n ^b =67)	1 måned etter boosterdose 2 (n ^b =96)	
	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Effekt og immunogenisitet av en primærserie med 3 doser hos spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år

Effektanalysen av studie 3 ble utført på tvers av den kombinerte populasjonen av deltakere i alderen 6 måneder til 4 år basert på tilfeller bekreftet blant 873 deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 381 deltakere i placebo gruppen (randomiseringsforhold på 2:1) som mottok alle 3 doser av studieintervensjon i løpet av den blinde oppfølgingsperioden når Omicron-varianten av SARS-CoV-2 (BA.2) var den dominerende varianten i sirkulasjon (cut-off den 17. juni 2022).

Vaksineeffektresultatene etter dose 3 hos deltakere i alderen 6 måneder til 4 år er oppsummert i tabell 12.

Tabell 12. Vaksineeffekt – første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 3 – blindet oppfølgingsperiode – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 3 – fase 2/3 – 6 måneder til 4 års alder – evaluerbar effekt (3-dose)-populasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 3 hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2*			
Undergruppe	covid-19 mRNA vaksine 3 mikrogram/dose N^a=873 tilfeller n1^b Overvåkingstid^c (n2^d)	Placebo N^a=381 tilfeller n1^b Overvåkingstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI^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 amplifiseringstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaksineeffekt.

* Deltakere som ikke hadde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dager etter mottak av dose 3) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. negativt N-bindende antistoff [serum]-resultat ved dose 1, 1 måned etter dose 2 (hvis tilgjengelig) og ved studievisitt for dose 3 (hvis tilgjengelig), SARS-CoV-2 ikke påvist av NAAT [vattpinne til nese] ved studievisittene for dose 1, dose 2 og dose 3, og et negativt NAAT [vattpinne til nese]-resultat ved enhver uplanlagt visitt før til 7 dager etter mottak av dose 3) og ikke hadde noen medisinsk historie med covid-19, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkingstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 3 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for VE er utledet basert på Clopper og Pearson-metoden justert for overvåkingstid.

Vaksineeffekten hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var lignende deltakerne uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Alvorlig covid-19-kriterier (som beskrevet i protokollen, basert på FDA-definisjon og modifisert for barn) ble oppfylt for 12 tilfeller (8 covid-19 mRNA-vaksine og 4 placebo) blant deltakere i alderen 6 måneder til 4 år. Blant deltakere i alderen 6 måneder til 23 måneder, ble alvorlig covid-19-kriterier oppfylt for 3 tilfeller (2 covid-19 mRNA-vaksine og 1 placebo).

Immunogenisitsanalyser har blitt utført i den immunobridgende undergruppen av 82 deltakere i studie 3 i alderen 6 til 23 måneder og 143 deltakere i studie 3 i alderen 2 til 4 år uten tegn på infeksjon opptil 1 måned etter dose 3 basert på en data-cut-off den 29. april 2022.

SARS-CoV-2 50 % nøytraliserende antistofftitere (NT50) ble sammenlignet mellom en immunogenisitsundergruppe av fase 2/3-deltakere i alderen 6 til 23 måneder og 2 til 4 år fra studie 3 1 måned etter den primære serien med 3 doser og en tilfeldig valgt undergruppe fra studie 2 fase 2/3-deltakere i alderen 16 til 25 år 1 måned etter den primære serien med 2 doser, ved bruk av en mikronøytraliseringsanalyse mot referankestammen (USA_WA1/2020).

De primære immunobridgende analysene sammenlignet de geometriske gjennomsnittstirene (ved bruk av et geometrisk gjennomsnittsforshold [GMR]) og seroresponsen (definert som å oppnå minst 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra før dose 1) i den evaluerbare immunogenisitspopulasjonen av deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 3 hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder og 2 til 4 år og opptil 1 måned etter dose 2 hos deltakere i alderen 16 til 25 år.

De forhåndsdefinerte immunobridgende kriteriene ble oppfylt for både GMR og seroresponsforskjellen for begge aldersgruppene (tabell 13).

Tabell 13. SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) og forskjell i prosentandeler av deltakere med serorespons 1 måned etter vaksineserien – immunobridgende undergruppe – deltakere 6 måneder til 4 år (studie 3) 1 måned etter dose 3 og deltakere 16 til 25 år (studie 2) 1 måned etter dose 2 – uten bevis for SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) 1 måned etter vaksineserie							
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre) ^e							
Alder	N ^a	GMT ^b (95 % KI ^b) (1 måned etter dose 3)	Alder	N ^a	GMT ^b (95 % KI ^b) (1 måned etter dose 2)	Alder	GMR ^{c,d} (95 % KI)
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)
Forskjell i prosentandeler av deltakere med serorespons 1 måned etter vaksineserie							
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre) ^e							
Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % KI ^g) (1 måned etter dose 3)	Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % KI ^g) (1 måned etter dose 2)	Alder	Forskjell i seroresponsrater % ^h (95 % KI ⁱ) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologisk eller virologisk bevis [(opptil 1 måned etter blodprøvetaking for dose 2 (studie 2) eller 1 måned etter dose 3 (studie 3)] på tidligere SARS CoV-2-infeksjon (dvs. negativt N-bindende antistoff [serum]-resultat ved dose 1, dose 3 (studie 3) og 1 måned etter dose 2 (studie 2) eller 1 måned etter dose 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ikke påvist av NAAT [vattpinne til nese] ved studievisittene for dose 1, dose 2 og dose 3 (studie 3), og et negativt NAAT [vattpinne til nese]-resultat ved enhver uplanlagt visitt inntil 1 måned etter dose 2 (studie 2) eller blodprøvetaking 1 måned etter dose 3 (studie 3) og ikke hadde noen medisinsk historie med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et postvaksinasjonsanalyseresultat $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt for GMT-er og antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved både baseline og gitt dose/prøvetakingstidspunkt for seroresponsrater.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).
- For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) deklarerer immunobridging basert på GMR hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR-forholdet er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.

- e. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiprokale serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- f. n = Antall deltakere med serorespons for en gitt analysen for et gitt dose-/prøvetakingstidspunkt.
- g. Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- h. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (yngre aldersgrupper minus 16 til 25 år).
- i. 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- j. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) deklarerer immunobridging basert på seroresponderate hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i proporsjoner er større enn - 10,0 % gitt at immunobridging-kriteriene baser på GMR ble møtt.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjons- og utviklingstoksitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenten eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediy)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

2 år ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 2 år.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Kontroller at utløpsdatoen på den ytre esken er oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og at den opprinnelige utløpsdatoen er strøket ut.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i oppbevaringsperioden på 10 uker mellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i opptil 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert i opptil 12 timer etter første anbrudd.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,4 ml konsentrat til dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et rødbrunt vippelukk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **rødbrunt plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (spedbarn og barn 6 måneder til 4 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.

- Utlijn hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 2,2 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et enkeltdose- eller et multidosehetteglass (med grått lokk). Skal ikke fortynnes før bruk.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 30 mikrogram rakstozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Rakstozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (Omicron XBB.1.5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon.

Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og eldre.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Personer i alderen 12 år og eldre

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose administreres intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml for personer i alderen 12 år og eldre uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 12 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre personer ≥ 65 år.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Skal ikke fortynnes før bruk.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

Enkeldosehetteglass

Enkeldosehetteglass med Comirnaty Omicron XBB.1.5 inneholder 1 dose à 0,3 ml vaksine.

- Trekk opp en enkeldose Comirnaty Omicron XBB.1.5 på 0,3 ml.
- Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Multidosehetteglass

Multidosehetteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 inneholder 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustethet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinsens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Omicron XBB.1.5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Omicron XBB.1.5 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinering i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data tilgjengelig med andre vaksinevarianter, kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 ved amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinering med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Omicron XBB.1.5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 er avledet fra sikkerhetsdata fra tidligere Comirnaty-vaksiner.

Comirnaty 30 mikrogram

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre

dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>50 %), myalgi (>40 %) og frysninger (>30 %), artralgi (>20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen med Comirnaty.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (>90 %), fatigue og hodepine (>70 %), myalgi og frysninger (>40 %), artralgi og feber (>20 %).

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>40 %), myalgi (>30 %), frysninger og artralgi (>20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Deltakere 12 år og eldre – etter påfølgende booster doser

Sikkerheten av en boosterdose med Comirnaty hos deltakere 12 år og eldre er utledet fra sikkerhetsdata fra studier av en boosterdose med Comirnaty hos deltakere 18 år og eldre.

I en undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty 90 til 180 dager etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty hadde en median oppfølgingstid på minst 1,4 måneder frem til data cut-off den 11. mars 2022. De hyppigste bivirkningene hos disse deltakerne var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi og frysninger (> 20 %) og artralgi (> 10 %).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fikk 305 voksne >55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty en booster (fjerde dose) av Comirnaty 5 til 12 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty hadde en median oppfølgingstid på minst 1,7 måneder frem til data cut-off den 16. mai 2022. Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter Comirnaty booster (tredje dose). De hyppigste bivirkningene hos deltakerne over 55 år var smerter på injeksjonsstedet (> 60 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 20 %), myalgi og frysninger (> 10 %).

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) (se pkt. 5.1).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en boosterdose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet (> 60 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), frysninger (> 10 %) og leddsmerter (> 10 %).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette

	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemme ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerte armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortynning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftiter (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 2).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (Tabell 2).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 3).

Tabell 2. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisetspopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^j)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på ≥ 4 × LLOQ som en serorespons.

a. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.

b. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.

c. GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.

d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

e. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.

f. Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.

- g. Noninferiority erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- i. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- j. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- k. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- l. Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- m. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- n. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 3. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mikrogram

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder

etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 4.

Tabell 4. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 5.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 6), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

- g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsførholdet [GMR] var >0,67.

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 18 år og eldre – etter boosterdose

Effektiviteten av en boosterdose med Comirnaty ble basert på en vurdering av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). I studie 2 viste analyser av NT50 1 måned etter booster dosen, sammenlignet med 1 måned etter primærserien hos personer i alderen 18 til og med 55 år som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter boostervaksinasjon, noninferioritet for både geometrisk gjennomsnittsførhold (GMR) og forskjell i seroresponshastigheter. Serorespons for en deltaker ble definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning i NT50 fra baseline (før primærserien). Disse analysene er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7. SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT og seroresponsratesammenligning av 1 måned etter boosterdose med 1 måned etter primærserie – deltakere i alderen 18 til 55 år uten tegn på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose* – boosterdose evaluerbar immunogenisitetpopulasjon[±]

	n	1 måned etter boosterdose (95 % KI)	1 måned etter primærserie (95 % KI)	1 måned etter boosterdose - 1 måned etter primærserie (97,5 % KI)	Møtte ikke-underlegen hetsmål (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre (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 % nøytraliserende titre[†]	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsfaktor; GMT = geometrisk gjennomsnittstittel; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-bindende = SARS-CoV-2 nukleoproteinbindende; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; J/N = ja/nei.

[†] SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus

Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiprokale serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.

* Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (inntil 1 måned etter å ha fått boosterdose med Comirnaty) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative og hvor SARS-CoV-2 ikke ble påvist med NAAT [vattpinne til nese]) og som hadde en negativ NAAT (vattpinne til nese) ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter booster dosen, ble inkludert i analysen.

[±] Alle kvalifiserte deltakere som hadde mottatt 2 doser med Comirnaty som opprinnelig randomisert, med dose 2 mottatt innen den forhåndsdefinerte perioden (innen 19 til 42 dager etter dose 1), fikk en boosterdose med Comirnaty, hadde minst 1 gyldig og bestemt immunogenisitetresultat etter boosterdose fra en blodprøve innenfor en hensiktsmessig periode (innen 28 til 42 dager etter booster dosen), og hadde ingen andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater ved begge prøvetidspunkter innen den spesifiserte perioden.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 97,5 % KI ble beregnet ved å eksponensiere gjennomsnittsforskjellene i analysens logaritmer og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- n = antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved baseline, 1 måned etter dose 2 og 1 måned etter booster dosen innen den spesifiserte perioden. Disse verdiene er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt dose/prøvetidspunkt. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (1 måned etter boosterdose – 1 måned etter dose 2).
- Justert Wald tosidig KI for differansen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 97,5 % KI for prosentandelen er $>-10 \%$.

Relativ vaksineeffekt hos pasienter i alderen 16 år og eldre – etter boosterdose

En interimeffektivitetsanalyse av studie 4, en placebokontrollert boosterstudie utført med cirka 10 000 deltakere i alderen 16 år og eldre, som ble rekruttert fra studie 2, evaluerte bekreftede covid-19-tilfeller som hadde oppstått minst 7 dager etter boostervaksinering opptil en cut-off-dato for data den 5. oktober 2021, som representerer en oppfølging etter booster på median 2,5 måneder. Boosterdosen ble administrert 5 til 13 måneden (median 11 måneder) etter den andre dosen.

Vaksineeffekt av Comirnaty-boosterdosen etter den primære serien i forhold til placebo-boostergruppen, som bare fikk dosen fra den primære serien, ble vurdert.

Informasjonen om relativ vaksineeffekt for pasienter i alderen 16 år og eldre uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon, vises i tabell 8. Relativ vaksineeffekt hos deltakere med eller uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 88,5 % til 97,9 %), tilsvarende det som ses hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon. Primære covid-19-tilfeller observert fra 7 dager etter boostervaksinasjon, var 7 primære tilfeller i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfeller i placebogruppen.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon – deltakere i alderen 16 år og eldre uten bevis på infeksjon – evaluerbar effektivitetspopulasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boosterdose hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	Comirnaty N^a = 4695 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Relativ vaksineeffekt^e % (95 % KI^f)
Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter boostervaksinasjon	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av boostervaksinasjon) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1, og som hadde negativ NAAT [vattpinne til nese] ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter boostervaksinasjon, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter boostervaksinasjon til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Relativ vaksineeffekt av Comirnaty-boostergruppen i forhold til placebogruppen (ikke-booster)
- Tosidig konfidensintervall (KI) for relativ vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert for overvåkningstiden.

Immunogenitet av en boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent COVID-19-vaksine
Effektiviteten av en Comirnaty boosterdose (30 mikrogram) hos personer som fullførte primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose) utledes fra immunogenitetsdata fra en uavhengig fase 1/2, åpen klinisk studie fra National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) utført i USA. I denne studien, fikk voksne (fra 19 til 80 år) som hadde fullført primær vaksinasjon med Moderna 100 mikrogram, 2 doseserier (N = 51, gjennomsnittsalder 54 ± 17), Janssen enkeltdose (N = 53, gjennomsnittsalder 48 ± 14), eller Comirnaty 30 mikrogram, 2 doseserier (N = 50, gjennomsnittsalder 50 ± 18) minst 12 uker før registrering og som ikke rapporterte noen historie med SARS-CoV-2-infeksjon, en boosterdose av Comirnaty (30 mikrogram). Boosterdosen med Comirnaty induserte en 36, 12 og 20 ganger GMR-økning i nøytraliserende titre etter de primære dosene med henholdsvis Janssen, Moderna og Comirnaty.

Heterolog boosting med Comirnaty ble også evaluert i CoV-BOOST-studien (EudraCT 2021 002175-19), en randomisert, kontrollert fase 2 multisenterstudie av tredje dose boostervaksinasjon mot

covid-19, der 107 voksne deltakere (median alder 71 år) år, interkvartilområde 54 til 77 år) ble randomisert minst 70 dager etter 2 doser med AstraZeneca covid-19-vaksine. Etter AstraZeneca covid-19 primærvaksineserien, økte pseudovirus (villtype), nøytraliserende antistoff NT50 GMR-ændring 21,6 ganger med heterolog Comirnaty booster (n = 95).

Immunogenisitet hos deltakere > 55 år – etter en boosterdose (fjerde dose) med Comirnaty (30 mikrogram)

I en foreløpig analyse av en undergruppe fra studie 4 (understudie E), ble 305 deltakere > 55 år som hadde fullført en serie med 3 doser Comirnaty gitt Comirnaty (30 mikrogram) som boosterdose (fjerde dose) 5 til 12 måneder etter å ha mottatt dose 3. Se tabell 7 for data om immunogenisitet fra undergruppen.

Immunogenisitet hos deltakere 18 til ≤ 55 år – etter en boosterdose (fjerde dose) med Comirnaty (30 mikrogram)

I understudie D [en undergruppe fra studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)], ble 325 deltakere 18 til ≤ 55 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty gitt Comirnaty (30 mikrogram) som en boosterdose (fjerde) dose) 90 til 180 dager etter mottatt dose 3. Se tabell 9 for data om immunogenisitet fra undergruppen.

Tabell 9. Oppsummering av immunogenisitetsdata fra deltakere i C4591031 understudie D (kohort 2 fullt utvidet sett) og understudie E (utvidet kohort immunogenisitet delsett) som mottok Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dose) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter boosterdose – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

	Dose/ prøvetakings- tidspunkt ^a	Understudie D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrogram		Understudie E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrogram	
		N ^b	GMT (95 % KI ^d)	N ^b	GMT (95 % KI ^d)
GMT					
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/prevaks	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 nøytraliseringsanalyse – referansestamme – NT50 (titer)	1/prevaks	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)
Seroresponserate 1 måned etter dose 4		N^c	n^e (%) (95 % KI^f)	N^c	n^e (%) (95 % KI^f)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – 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 nøytraliseringsanalyse – referansestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstire; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding; NAAT = nukleinsyre amplifikasjonstest; NT50 = 50 % nøytraliseringsstire; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Mediantid fra dose 3 til dose 4 av Comirnaty 30 mikrogram er 4,0 måneder for understudie D kohort 2 og 6,3 måneder for understudie E utvidet kohort.

Merk: Understudie D fullt utvidet sett = Kohort 2 unntatt sentinelgruppen; Understudie E Immunogenisitetsundergruppe = et tilfeldig utvalg av 230 deltakere fra hver vaksinegruppe valgt fra den utvidede kohorten.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis (før 1-måneds blodprøvetaking etter studien) for tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] var negativt ved studievakinasjon og ved besøk 1 måned etter vakinasjon, negativt NAAT-resultat [neseprøve] ved studievakinasjonsbesøket og alle uplanlagt besøk før 1-måneds blodprøvetaking etter studievakinasjonen) og som ikke hadde noen sykehistorie med covid-19, ble inkludert i analysen. Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline (før studievakinasjonen). Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses postvakinasjonsmålet på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved det gitte prøvetakingstidspunktet.
- c. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den angitte analysen ved både tidspunktet for prevaksinering og det gitte prøvetakingstidspunktet..
- d. GMTer og tosidige 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- e. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetidspunkt.
- f. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjons- og utviklingstoksitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)

2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

18 måneder ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares i enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Enkeldosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 enkeltdosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 multidosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 18 måneder.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Utløpsdatoen på den ytre esken skal ha blitt oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og den opprinnelige utløpsdatoen skal ha blitt strøket ut.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, innenfor den 10 uker lange oppbevaringsperioden imellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i inntil 24 timer i temperaturer fra 8 °C

til 30 °C, inkludert inntil 12 timer etter første gang det er stukket hull i proppen.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Åpnet hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd av pakningen utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersjon leveres i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et grått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Pakningsstørrelse enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass.

Pakningsstørrelse multidosehetteglass: 10 hetteglass eller 195 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Tyskland
 Telefon: +49 6131 904-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeltdosehetteglass

EU/1/20/1528/018

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med oransje lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (1,3 ml) inneholder 10 doser med 0,2 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,2 ml) inneholder 10 mikrogram rakstozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Rakstozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (Omicron XBB.1.5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos barn i alderen 5 til 11 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose administreres intramuskulært etter fortynning som en enkeltdose på 0,2 ml for barn i alderen 5 til 11 år uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 5 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose skal kun brukes til barn i alderen 5 til 11 år.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt avvaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortynning (se pkt. 6.6).

Etter fortynning inneholder hetteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 doser à 0,2 ml vaksine. For å kunne trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolument. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolument som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksinerings.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksinerings. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksinerings med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerte (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksinerings.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksinerings skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksinerings.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinsens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Omicron XBB.1.5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Omicron XBB.1.5 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data tilgjengelig med andre vaksinevarianter, kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 ved amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Omicron XBB1.5 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Omicron XBB.1.5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 er avledet fra sikkerhetsdata fra tidligere Comirnaty-vaksiner.

Comirnaty

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med den opprinnelige godkjente Comirnaty 10 mikrogram vaksinen og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i minst ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 30\%$), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, frysninger og diaré ($> 10\%$).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 30 %), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7704 Comirnaty og 7407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>50 %), myalgi (>40 %) og frysninger (>30 %), artralgi (>20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (>10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>40 %), myalgi (>30 %), frysninger og artralgi (>20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har

1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster-dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en booster-dose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Booster-dose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty booster-dose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog booster-dose).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Barn mellom 5 og 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 3) fikk 113 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fullført 3 doser med Comirnaty, fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. (5/5 mikrogram) 2,6 til 8,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,6 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 5 til 11 år, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en booster-dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), frysninger ($> 10\%$) og leddsmerter ($> 10\%$).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 5 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 5 år og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt

Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ⁱ
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemme ^d , hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8\%$) enn etter første dose ($\leq 0,9\%$) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerte armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos barn i alderen 5 til 11 år.
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinering med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)
I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 103 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty. Hos deltakere i alderen 5 til 11 år som fikk en tredje dose av Comirnaty, var henholdsvis 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned etter en boosterdose (fjerde dose) viste at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte generelt lignende Omicron BA.4/BA.5-spesifikke nøytraliserende titre sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 5 til 11 år er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2. Studie 6 – Geometrisk gjennomsnittsforshold og geometriske gjennomsnittstitre – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Prøvetakings-tidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)		
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4	Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3	Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram

		n^b	GMT^c (95 % KI^c)	n^b	GMT^c (95 % KI^c)	GMR^d (95 % KI^d)	
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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)	
Referansestamme – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstyre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; N-binding = SARS-CoV-2-nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk synm coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig KI ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt for analysen og korresponderende KI basert på analyse av log-transformerte analyseresultater ved hjelp av en lineær regresjon-modell med log-transformerte nøytraliserende titre ved baseline, infeksjonsstatus etter baseline og vaksinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 3).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (tabell 3).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 4).

Tabell 3. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^j)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på ≥ 4 × LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.

- g. Noninferiority erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- i. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- j. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- k. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- l. Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- m. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- n. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 4. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	105	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksine kandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder

etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 5.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 6.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 7), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerne.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av

overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsførholdet [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effektdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 8. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos ungdom i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforkholdet (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9. Sammenligning av geometrisk gjennomsnittsforskjell i prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging-mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre^f (GMT^c)	1 måned etter dose 2	1197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	J
	Tidspunkt ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Forskjell % ⁱ (95% KI ^j)	Oppfylte immunobridging-mål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % nøytraliserende titre^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative ved dose 1- og dose 2- og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2- og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsløgaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $> 0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserings leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponsrate erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $> -10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter boosterdose

En boosterdose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster dosen sammenlignet med før booster dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

Analyse	Tidspunkt for prøvetaking ^a		1 måned etter booserdose / 1 måned etter booserdose 2
	1 måned etter booserdose (n ^b =67) GMT ^c (95 % KI ^c)	1 måned etter booserdose 2 (n ^b =96) GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

18 måneder ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 18 måneder.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Kontroller at utløpsdatoen på den ytre esken er oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og at den opprinnelige utløpsdatoen er strøket ut.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i oppbevaringsperioden på 10 uker mellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i opptil 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert i opptil 12 timer etter første anbrudd.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,3 ml konsentrat til dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et oransje vippelukk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelser: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **oransje plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (barn 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 4 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.

- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,3 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 for barn i alderen 5 til 11 år. Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolument** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolument som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Tyskland
 Telefon: +49 6131 904-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon
covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et enkeltdose- eller et multidosehetteglass (med blått lokk). Skal ikke fortynnes før bruk.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,3 ml) inneholder 10 mikrogram rakstozinamerant, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Rakstozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (Omicron XBB.1.5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon.

Vaksinen er en gjennomsiktig til lett opaliserende, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos barn i alderen 5 til 11 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon administreres intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml for barn i alderen 5 til 11 år uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 5 år og eldre

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose skal kun brukes til barn i alderen 5 til 11 år.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for barn i alderen 6 måneder til 4 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært (se pkt. 6.6). Skal ikke fortynnes før bruk.

Foretrukket sted er deltamuskelen i overarmen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

Enkeldosehetteglass

Enkeldosehetteglass med Comirnaty Omicron XBB.1.5 inneholder 1 dose à 0,3 ml vaksine.

- Trekk opp èn enkeldose Comirnaty Omicron XBB.1.5 på 0,3 ml.
- Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Multidosehetteglass

Multidosehetteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 inneholder 6 doser à 0,3 ml vaksine. For å kunne trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunsuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinsens effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Omicron XBB.1.5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Omicron XBB.1.5 med andre vaksiner er ikke undersøkt. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager etter vaksinasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditet.

En stor mengde observasjonsdata fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester, har imidlertid ikke vist en økning i uønskede graviditetsutfall. Selv om data på graviditetsutfall etter vaksinerings i løpet av første trimester for tiden er begrenset, er det ikke sett økt risiko for spontanabort. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data tilgjengelig med andre vaksinevarianter kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 benyttes under graviditet.

Amming

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 ved amming.

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er imidlertid forventet ettersom systemisk eksponering av vaksinen er minimal hos ammende mødre. Observasjonsdata fra kvinner som ammet etter vaksinerings med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist en risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Omicron XBB.1.5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 er avledet fra sikkerhetsdata fra tidligere Comirnaty-vaksiner.

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med den opprinnelige godkjente Comirnaty 10 mikrogram vaksinen og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år

som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 30 %), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (\geq 20 %), myalgi, frysninger og diaré (> 10 %).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet (> 70 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 30 %), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1 559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i \geq 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet (> 90 %), fatigue og hodepine (> 70 %), myalgi og frysninger (> 40 %), artralgi og feber (> 20 %).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i \geq 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 50 %), myalgi (> 40 %) og frysninger (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet (> 10 %) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-dosserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i \geq 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (> 80 %), fatigue (> 60 %), hodepine (> 40 %), myalgi (> 30 %), frysninger og artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en boosterdose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst

6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-dosereserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Boosterdose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty boosterdose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog boosterdose).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Barn mellom 5 og 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 3) fikk 113 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fullført 3 doser med Comirnaty, fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. (5/5 mikrogram) 2,6 til 8,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,6 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 5 til 11 år, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 20\%$), muskelsmerter ($> 10\%$).

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en boosterdose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen 18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet ($> 60\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 40\%$), muskelsmerter ($> 20\%$), frysninger ($> 10\%$) og leddsmerter ($> 10\%$).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.1 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 12 år og eldre

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett, kløe, urtikaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ⁱ
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemme ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8$ %) enn etter første dose ($\leq 0,9$ %) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for urtikaria og angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- Bivirkning fastslått etter markedsføring.
- Gjelder den vaksinerte armen.
- En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
- Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
- Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos barn i alderen 5 til 11 år.
- De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av

myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-repliserende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket prefusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)
I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 103 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty. Hos deltakere i alderen 5 til 11 år som fikk en tredje dose av Comirnaty, var henholdsvis 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned etter en boosterdose (fjerde dose) viste at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte generelt lignende Omicron BA.4/BA.5-spesifikke nøytraliserende titre sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 5 til 11 år er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2. Studie 6 – Geometrisk gjennomsnittsforskjell og geometriske gjennomsnittstitre – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitet i populasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; N-binding = SARS-CoV-2-nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig KI ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt for analysen og korresponderende KI basert på analyse av log-transformerte analyseresultater ved hjelp av en lineær regresjon-modell med log-transformerte nøytraliserende titre ved baseline, infeksjonsstatus etter baseline og vaksinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 3).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (tabell 3).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 4).

Tabell 3. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe- sammenligning	Vaksinegruppe- sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på ≥ 4 × LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til 0,5 × LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

- e. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- f. Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.
- g. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- h. N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- i. n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- j. Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- k. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- l. Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline (< median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- m. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- n. Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 4. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings- analyse	Prøve- takings- tidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referanse- stamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	105	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- a. Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- b. n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- c. GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne ≥ 56 -år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre

vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 5.

Tabell 5. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 til 74 år	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 år og eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasefdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.

b. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 6.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N ^a = 20 998 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Tilfeller n ^{1b} Overvåkningstid ^c (n ^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI ^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- a. N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- b. n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- c. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- d. n_2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- f. Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 7), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogrupperne.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfeller n1 ^a Overvåkningstid (n2 ^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI ^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjertefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikerer.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av

overvåkingsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser.

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforskjellen [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effektdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 8. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved vitessitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved vitessitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte vitessitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforskjell (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9. Sammenligning av geometrisk gjennomsnittsforskjell for 50 % nøytraliserende titrer og prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging-mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre^f (GMT^c)	1 måned etter dose 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 % KI^h)	n^g (%) (95 % KI^h)	Forskjell %ⁱ (95% KI^j)	Oppfylte immunobridging-mål^k (J/N)
Seroresponstrate (%) for 50 % nøytraliserende titre^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titer; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] -negative ved dose 1- og dose 2- og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2- og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $>0,67$ og punktestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserings leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponsrater erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $>-10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter booster-dose

En booster-dose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en

boosterdose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster-dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

	Tidspunkt for prøvetaking ^a		
	1 måned etter booserdose (n ^b =67)	1 måned etter booserdose 2 (n ^b =96)	1 måned etter booserdose / 1 måned etter booserdose 2
Analyse	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20).

SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

18 måneder ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares i enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Enkeldosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 enkeltdosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 multidosehetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 18 måneder.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Utløpsdatoen på den ytre esken skal ha blitt oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og den opprinnelige utløpsdatoen skal ha blitt strøket ut.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, innenfor den 10 uker lange oppbevaringsperioden imellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i inntil 24 timer i temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert inntil 12 timer etter første gang det er stukket hull i proppen.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Åpnet hetteglass

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for anbrudd av pakningen utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersjon leveres i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et blått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Ett enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Ett multidosehetteglass (2,25 ml) inneholder 6 doser med 0,3 ml, se pkt. 4.2 og 6.6.

Pakningsstørrelse enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass.

Pakningsstørrelse multidosehetteglass: 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **blått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (barn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
 - Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
 - Etter blanding skal vaksinen fremstå som en gjennomsiktig til lett opaliserende dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
 - Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 for barn i alderen 5 til 11 år.
- Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
 - Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeldosehetteglass

EU/1/20/1528/022

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon covid-19 mRNA-vaksine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette er et multidosehetteglass med rødbrunt lokk og må fortynnes før bruk.

Ett hetteglass (0,4 ml) inneholder 10 doser med 0,2 ml etter fortynning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dose (0,2 ml) inneholder 3 mikrogram rakstozinameran, en covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert, innkapslet i lipidnanopartikler).

Rakstozinameran er en enkelttrådet, 5'-avkortet mRNA (budbringer-RNA) produsert ved bruk av en cellefri *in vitro*-transkripsjon fra de tilsvarende DNA-templatene, som koder for SARS-CoV-2 virusspike protein (S) (Omicron XBB.1.5).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon (sterilt konsentrat).
Vaksinen er en hvit til off-white, frossen dispersjon (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er indisert til aktiv immunisering til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2 hos spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år uten historikk av fullført primær covid-19-serie eller gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose administreres intramuskulært etter fortynning som en primær serie med 3 doser (0,2 ml hver). Det anbefales at den andre dosen administreres 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose administrert minst 8 uker etter den andre dosen (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hvis et barn fyller 5 år mellom dosene i den primære serien, bør han/hun fullføre den primære serien med samme dosenivå på 3 mikrogram.

Spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år med historikk av fullført primær covid-19-serie eller gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose administreres intramuskulært etter fortyning som en enkel dose på 0,2 ml for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Alvorlig immunkompromitterte personer i alderen 6 måneder til 4 år

Ytterligere doser kan administreres til personer som har svært nedsatt immunforsvar, i henhold til nasjonale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Kombinasjon med andre covid-19-vaksiner

Den primære vaksinasjonsserien består av enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombinasjon), men overskrider ikke det totale antallet doser som er påkrevd som primær serie. Den primære serien skal kun administreres én gang.

En kombinasjon av Comirnaty med covid-19-vaksiner fra andre produsenter har ikke blitt fastslått.

Pediatrik populasjon

Det finnes pediatrike formuleringer for barn i alderen 5 til 11 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Sikkerhet og effekt av vaksinen hos spedbarn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon skal administreres intramuskulært etter fortyning (se pkt. 6.6).

Etter fortyning inneholder hetteglassene med Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 doser à 0,2 ml vaksine. For å kunne trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass skal det brukes sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Uavhengig av type sprøyte og kanyle:

- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Ikke bland sammen overflødig vaksine fra flere hetteglass.

Hos spedbarn i alderen fra 6 til under 12 måneder er det anbefalte injeksjonsstedet den anterolaterale siden av låret. Hos personer 1 år og eldre er det anbefalte injeksjonsstedet den anterolaterale siden av låret eller deltamuskelen.

Vaksinen skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

Vaksinen skal ikke blandes med andre vaksiner eller legemidler i samme sprøyte.

For forholdsregler som skal tas før administrering av vaksinen, se pkt. 4.4.

For instruksjoner vedrørende tining, håndtering og destruering av vaksinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhet og anafylaksi

Tilfeller av anafylaksi har vært rapportert. Egnede medisinske behandling og overvåking skal alltid være tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon forekommer etter vaksineringsprosessen.

Nøyte observasjon i minst 15 minutter anbefales etter vaksineringsprosessen. Ingen flere doser av vaksinen skal gis til de som fikk anafylaksi etter en tidligere dose med Comirnaty.

Myokarditt og perikarditt

Det er en økt risiko for myokarditt og perikarditt etter vaksineringsprosessen med Comirnaty. Disse tilstandene kan oppstå få dager etter vaksineringsprosessen og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.8). Tilgjengelige data indikerer at de fleste tilfellene restitueres. Enkelte tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige utfall har vært observert.

Helsepersonell bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på myokarditt og perikarditt. Vaksinerede (inkludert foreldre eller omsorgspersoner) bør informeres om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler symptomer som tyder på myokarditt eller perikarditt slik som (akutt og vedvarende) brystsmerte, tungpustenhet eller hjertebank etter vaksineringsprosessen.

Helsepersonell bør oppsøke veiledning og/eller spesialister for å diagnostisere og behandle denne tilstanden.

Angstrelaterte reaksjoner

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner (f.eks. svimmelhet, palpitasjoner, pulsøkning, blodtrykkssvingninger, parestesi, hypoestesi og svetting) kan forekomme under selve vaksineringsprosessen. Stressrelaterte reaksjoner er midlertidige og løser seg av seg selv. Den som skal vaksineres, bør rådes til å fortelle vaksinatøren om slike symptomer dersom de opplever, slik at de kan evalueres. Det er viktig at forholdsregler er iverksatt for å unngå skade på grunn av besvimelse.

Samtidig sykdom

Vaksineringsprosessen skal utsettes hos personer som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Forekomst av en mindre infeksjon og/eller svak feber skal ikke forsinke vaksineringsprosessen.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, skal vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulantia eller de med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili) fordi blødninger eller blåmerker kan oppstå etter intramuskulær administrasjon hos disse personene.

Immunkompromitterte personer

Effekt og sikkerhet av vaksinen er ikke evaluert hos immunkompromitterte personer, inkludert de som får immunosuppressiv behandling. Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos immunkompromitterte personer.

Varighet av beskyttelse

Varigheten av beskyttelsen som vaksinen gir er ukjent, ettersom den fremdeles blir undersøkt i pågående kliniske studier.

Begrensninger i vaksinenes effekt

Som alle vaksiner vil vaksinasjon med Comirnaty Omicron XBB.1.5 kanskje ikke beskytte alle som vaksineres. Noen personer vil kanskje ikke være fullstendig beskyttet før 7 dager vaksinasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av Comirnaty Omicron XBB.1.5 med andre vaksiner er ikke undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke beregnet på personer eldre enn 5 år.

For detaljer for bruk hos personer eldre enn 5 år, se preparatomtalen for andre formuleringer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Comirnaty Omicron XBB.1.5 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Men noen av bivirkningene angitt under pkt. 4.8 kan midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 er avledet fra sikkerhetsdata fra tidligere Comirnaty-vaksiner.

Comirnaty

Spedbarn i alderen 6 til 23 måneder – etter 3 doser

I en analyse av studie 3 (fase 2/3) var 1 776 spedbarn (1 178 opprinnelig godkjent Comirnaty 3 mikrogram og 598 placebo) i alderen 6 til 23 måneder. Basert på data fra den blinde placebokontrollerte oppfølgingsperioden frem til cut-off den 29. april 2022, har 570 spedbarn i alderen 6 til 23 måneder som fikk en primærserie med 3 doser (386 Comirnaty 3 mikrogram og 184 placebo) blitt fulgt i median 1,3 måneder etter den tredje dosen.

De hyppigste bivirkningene hos spedbarn i alderen 6 til 23 måneder som fikk en hvilken som helst primær dose inkluderte irritabilitet (> 60 %), døsigheit (> 40 %), nedsatt appetitt (> 30 %), ømhet på injeksjonsstedet (> 20 %), rødhet på injeksjonsstedet og feber (> 10 %).

Barn i alderen 2 til 4 år – etter 3 doser

I en analyse av studie 3 (fase 2/3) var 2750 barn (1 835 Comirnaty 3 mikrogram og 915 placebo) i alderen 2 til 4 år. Basert på data fra den blinde placebokontrollerte oppfølgingsperioden frem til cut-off den 29. april 2022, har 886 barn i alderen 2 til 4 år som fikk en primærserie med 3 doser (606 Comirnaty 3 mikrogram og 280 placebo) blitt fulgt i median 1,4 måneder etter den tredje dosen.

De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 2 til 4 år som fikk en hvilken som helst primær dose inkluderte smerter på injeksjonsstedet og tretthet (> 40 %), rødhet på injeksjonsstedet og feber (> 10 %).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter 2 doser

I studie 3 fikk totalt 3 109 barn i alderen 5 til 11 år minst 1 dose med Comirnaty 10 mikrogram og totalt 1 538 barn i alderen 5 til 11 år fikk placebo. På analysetidspunktet for studie 3 fase 2/3, med en data cut-off den 20. mai 2022, ble 2 206 barn (1 481 Comirnaty 10 mikrogram og 725 placebo) fulgt

opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen i den placebokontrollerte, blinde oppfølgingsperioden. Sikkerhetsevalueringen i studie 3 pågår.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos deltakere i alderen 5 til 11 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($> 80\%$), fatigue ($> 50\%$), hodepine ($> 30\%$), rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($\geq 20\%$), myalgi, frysninger og diaré ($> 10\%$).

Barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 år til under 12 år) – etter boosterdose

I en undergruppe fra studie 3 fikk totalt 401 barn i alderen 5 til 11 år en boosterdose av Comirnaty 10 mikrogram minst 5 måneder (variasjonsbredde fra 5 til 9 måneder) etter fullført primærserie. Analysen av studie 3, fase 2/3-delsettet er basert på data frem til cut-off-datoen 22. mars 2022 (median oppfølgingstid på 1,3 måneder).

Den samlede sikkerhetsprofilen av booster dosen var lignende den som ble sett etter primærserien. De hyppigste bivirkningene hos barn i alderen 5 til 11 år var smerter på injeksjonsstedet ($> 70\%$), fatigue ($> 40\%$), hodepine ($> 30\%$), myalgi, frysninger, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet ($> 10\%$).

Ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en analyse av langvarig sikkerhetsoppfølging i studie 2 var 2 260 ungdom (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Av disse har 1559 ungdom (786 Comirnaty og 773 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter den andre dosen.

Den samlede sikkerhetsprofilen av Comirnaty hos ungdom i alderen 12 til 15 år var lignende den som ble sett hos deltakere i alderen 16 år og eldre. De hyppigste bivirkningene hos ungdom i alderen 12 til 15 år som fikk 2 doser var smerte på injeksjonsstedet ($> 90\%$), fatigue og hodepine ($> 70\%$), myalgi og frysninger ($> 40\%$), artralgi og feber ($> 20\%$).

Deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I studie 2 fikk totalt 22 026 deltakere i alderen 16 år og eldre minst 1 dose med Comirnaty 30 mikrogram og totalt 22 021 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk placebo (inkludert 138 og 145 ungdom i alderen 16 og 17 år i henholdsvis vaksine- og placebogruppene). Totalt 20 519 deltakere i alderen 16 år og eldre fikk 2 doser med Comirnaty.

På analysetidspunktet for studie 2, med en data cut-off den 13. mars 2021 for den placebokontrollerte blinde oppfølgingsperioden fram til deltakernes avblindingsdatoer, ble totalt 25 651 (58,2 %) deltakere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og eldre fulgt opp i ≥ 4 måneder etter den andre dosen. Dette inkluderte totalt 15 111 (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) deltakere i alderen 16 til 55 år, og totalt 10 540 (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) deltakere i alderen 56 år og eldre.

De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk 2 doser var smerter på injeksjonsstedet ($>80\%$), fatigue ($>60\%$), hodepine ($>50\%$), myalgi ($>40\%$) og frysninger ($>30\%$), artralgi ($>20\%$), pyreksi og hevelse på injeksjonsstedet ($>10\%$) og var vanligvis av mild eller moderat intensitet og forsvant i løpet av noen få dager etter vaksinerings. En litt lavere frekvens av reaktogenisitetshendelser var forbundet med høyere alder.

Sikkerhetsprofilen hos 545 deltakere i alderen 16 år og eldre som fikk Comirnaty og som var seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline var lignende den som ble sett i den generelle populasjonen.

Deltakere i alderen 12 år og eldre – etter boosterdose

Et undersett fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 306 voksne i alderen 18 til 55 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en boosterdose av Comirnaty ca. 6 måneder (variasjonsbredde 4,8 til 8,0 måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en boosterdose, en median oppfølgingstid på 8,3 måneder (variasjonsbredde 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltakere ble fulgt i ≥ 6 måneder etter booster dosen til cut-off-datoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhetsprofilen for booster-dosen var tilsvarende det som ble sett etter 2 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 18 til 55 år var smerte på injeksjonsstedet (>80 %), fatigue (>60 %), hodepine (>40 %), myalgi (>30 %), frysninger og artralgi (>20 %).

I studie 4, en placebokontrollert boosterstudie, ble deltakere i alderen 16 år og eldre, rekruttert fra studie 2 til å få en booster-dose med Comirnaty (5 081 deltakere) eller placebo (5 044 deltakere) minst 6 måneder etter den andre dosen med Comirnaty. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 2,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 7,5 måneder) etter booster-dosen i den blinde, placebokontrollerte oppfølgingsperioden til cut-off-datoen (8. februar 2022). Av disse har 1 281 deltakere (895 Comirnaty og 386 placebo) blitt fulgt i ≥ 4 måneder etter booster-dosen med Comirnaty. Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Et undersøkt fra studie 2 fase 2/3-deltakere med 825 ungdommer i alderen 12 til 15 år som fullførte den opprinnelige Comirnaty 2-doseserien, fikk en booster-dose av Comirnaty ca. 11,2 måneder (variasjonsbredde 6,3 til 20,1, måneder) etter dose 2. Samlet hadde deltakere som fikk en booster-dose, en median oppfølgingstid på 9,5 måneder (variasjonsbredde 1,5 til 10,7 måneder) basert på data inntil cut-off-datoen (3. november 2022). Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger av Comirnaty.

Booster-dose etter primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine

Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert i 5 uavhengige studier med bruk av en Comirnaty booster-dose hos personer som hadde fullført primær vaksinasjon med en annen godkjent covid-19-vaksine (heterolog booster-dose).

Omicron-tilpasset Comirnaty

Spedbarn i alderen 6 til 23 måneder – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fikk 39 deltakere i alderen 6 til 23 måneder som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) 2,1 til 8,6 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,7 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder, var irritabilitet (> 20 %), nedsatt appetitt (> 10 %) og søvnighet (> 10 %).

Barn i alderen 2 til 4 år – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 6 (fase 3) fikk 124 deltakere i alderen 2 til 4 år som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.5-5 (1,5/1,5 mikrogram) 2,2 til 8,6 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,8 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 2 til 4 år, var smerter på injeksjonsstedet (> 30 %) og fatigue (> 20 %).

Barn mellom 5 og 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 3) fikk 113 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fullført 3 doser med Comirnaty, fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. (5/5 mikrogram) 2,6 til 8,5 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakere som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hadde en median oppfølgingstid på minst 1,6 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 5 til 11 år, var smerter på injeksjonsstedet (> 60 %), fatigue (> 40 %), hodepine (> 20 %), muskelsmerter (> 10 %).

Deltakere som er 12 år eller eldre – etter en booster-dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjerde dose)

I en undergruppe fra studie 5 (fase 2/3) fikk 107 deltakere i alderen 12 til 17 år, 313 deltakere i alderen

18 til 55 år og 306 deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fullført 3 doser Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) 5,4 til 16,9 måneder etter å ha mottatt dose 3. Deltakerne som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, hadde en median oppfølgingstid på minst 1,5 måneder.

Den generelle sikkerhetsprofilen for Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fjerde dose) var lik den som ble sett etter 3 doser. De hyppigste bivirkningene hos deltakere i alderen 12 år og eldre, var smerter på injeksjonsstedet (> 60 %), fatigue (> 50 %), hodepine (> 40 %), muskelsmerter (> 20 %), frysninger (> 10 %) og leddsmerter (> 10 %).

Bivirkningstabell for kliniske studier av Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.5-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder og eldre

Bivirkninger observert under kliniske studier er angitt nedenfor i henhold til følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 og erfaring etter markedsføring av Comirnaty hos forsøkspersoner i alderen 6 måneder og eldre

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. utslett ⁱ , kløe, urtikaria, angioødem ^b)
	Ikke kjent	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Nedsatt appetitt ^j
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Irritabilitet ^k
	Mindre vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, døsigheit ^k
	Mindre vanlige	Svimmelhet ^d , letargi
	Sjeldne	Akutt perifer ansiktslammelse ^c
	Ikke kjent	Parestesi ^d , hypoestesi ^d
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Myokarditt ^d , perikarditt ^d
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré ^d
	Vanlige	Kvalme, oppkast ^d
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hyperhidrose, nattesvette
	Ikke kjent	Erythema multiforme ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, myalgi
	Mindre vanlige	Smerte i ekstremitet ^e
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Kraftig menstruasjonsblødning ^l
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet, ømhet på injeksjonsstedet ^k , fatigue, frysninger, pyreksi ^f , hevelse på injeksjonsstedet
	Vanlige	Rødhet på injeksjonsstedet ^h
	Mindre vanlige	Asteni, ubehag, kløe på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet ^d hevelse i ansiktet ^g

- Hos deltakere som var 5 år og eldre ble det rapportert om en høyere frekvens av lymfadenopati etter en boosterdose ($\leq 2,8$ %) enn etter første dose ($\leq 0,9$ %) av vaksinen.
- Frekvenskategorien for angioødem var sjeldne.
- Gjennom sikkerhetsoppfølgingsperioden i den kliniske studien frem til 14. november 2020, ble akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) rapportert av fire deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen. Første tegn på

- ansiktslammelse var dag 37 etter dose 1 (deltaker fikk ikke dose 2) og dag 3, 9 og 48 etter dose 2. Ingen tilfeller av akutt perifer ansiktslammelse (eller parese) ble rapportert i placebogruppen.
- d. Bivirkning fastslått etter markedsføring.
 - e. Gjelder den vaksinerte armen.
 - f. En høyere frekvens av pyreksi ble observert etter den andre dosen sammenlignet med den første dosen.
 - g. Det har etter markedsføring vært rapportert om hevelse i ansiktet hos vaksinemottakere som tidligere har fått injisert hudfyllstoffer («fillers»).
 - h. Rødhet på injeksjonsstedet forekom hyppigere (svært vanlig) hos deltakere i alderen 6 måneder til 11 år.
 - i. Frekvenskategorien for utslett var vanlige hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
 - j. Frekvenskategorien for nedsatt appetitt var svært vanlige hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
 - k. Irritabilitet, ømhet på injeksjonsstedet og døsighet gjelder deltakere i alderen 6 til 23 måneder.
 - l. De fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myokarditt og perikarditt

Den økte risikoen for myokarditt etter vaksinerings med Comirnaty er høyest hos gutter og yngre menn (se pkt. 4.4).

To store europeiske farmakoepidemiologiske studier har estimert den forhøyede risikoen hos gutter og yngre menn etter den andre dosen med Comirnaty. En studie viste at til og med 7 dager etter den andre dosen var det ca. 0,265 (95 % KI 0,255 - 0,275) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 12-29 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer. En annen studie viste at til og med 28 dager etter den andre dosen var det 0,56 (95 % KI 0,37 - 0,74) ekstra tilfeller av myokarditt per 10 000 gutter og yngre menn i alderen 16-24 år sammenlignet med ikke-eksponerte personer.

Begrensede data indikerer at risikoen for myokarditt og perikarditt etter vaksinasjon med Comirnaty hos barn i alderen 5 til 11 år ser ut til å være lavere enn i alderen 12 til 17 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#), og batch-/lotnummer inkluderes hvis tilgjengelig.

4.9 Overdosering

Overdoseringsdata er tilgjengelig fra 52 studiedeltakere inkludert i den kliniske studien, som på grunn av feil fortykning fikk 58 mikrogram Comirnaty. Vaksinemottakerne rapporterte ikke om økt reaktogenisitet eller bivirkninger.

I tilfelle overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og mulig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, virusvaksiner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodifiserte mRNA (budbringer-RNA) i Comirnaty er formulert i lipidnanopartikler, som muliggjør levering av ikke-replikerende RNA til vertsceller for å tillate forbigående ekspresjon av SARS-CoV-2S-antigenet. mRNA koder for membranbundet, full-lengdet S med to-punktsmutasjoner i den sentrale heliksen. Mutasjon av disse to aminosyrene til prolin låser S i en antigenisk foretrukket

perfusjonskonformasjon. Vaksinen fremkaller både nøytraliserende antistoff og cellulære immunresponser mot spike (S)-antigenet, noe som kan bidra til beskyttelse mot covid-19.

Effekt

Omicron-tilpasset Comirnaty

Immunogenisitet hos spedbarn i alderen 6 måneder til 4 år – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 60 deltakere i alderen 6 måneder til 4 år som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) etter å ha fått 3 doser tidligere med Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til dispersjon. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 6 måneder til 4 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til dispersjon.

Ved måned 1 etter en boosterdose (fjerde dose) framkalte en boosterdose med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) høyere Omicron BA.4-5-spesifikke nøytraliserende titre (uavhengig av SARS-CoV-2-status ved baseline) sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til dispersjon. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram) framkalte også tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 6 måneder til 4 år er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2. Geometrisk gjennomsnittstitre – undergruppe i Studie 6 – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 6 måneder til og med 4 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Aldersgruppe	Prøvetakings-tidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 3 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3	
			n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^d	6 måned er til og med 4 år	Før vaksinasjon	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)
Reference strain – NT50 (titre) ^d	6 months through 4 years	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titer; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk synm coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år) – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 6 fikk 103 deltakere i alderen 5 til 11 år som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Resultater omfattet blant annet immunogenisitetsdata fra en sammenligningsundergruppe av deltakere i alderen 5 til 11 år i studie 3, som fikk 3 doser med Comirnaty. Hos deltakere i alderen 5 til 11 år som fikk en tredje dose av Comirnaty, var henholdsvis 57,3 % og 58,4 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Immunresponsen 1 måned etter en boosterdose (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte generelt lignende Omicron BA.4/BA.5-spesifikke nøytraliserende titre sammenlignet med titre i sammenligningsgruppen som fikk 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 framkalte tilsvarende referansestammespesifikke titre sammenlignet med titrene i sammenligningsgruppen.

Vaksineimmunogenisitetsresultater etter en boosterdose hos deltakere i alderen 5 til 11 år er oppgitt i tabell 3.

Tabell 3. Studie 6 – Geometrisk gjennomsnittsforshold og geometriske gjennomsnittstitre – deltakere med eller uten påvist infeksjon – 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Vaksinegruppe (som tilordnet/randomisert)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram Dose 4 og 1 måned etter dose 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram Dose 3 og 1 måned etter dose 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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)
Referansestamme – NT50 (titre) ^e	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforshold; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; N-binding = SARS-CoV-2-nukleoproteinbinding; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk synm coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig KI ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt for analysen og korresponderende KI basert på analyse av log-transformerte analyseresultater ved hjelp av en lineær regresjon-modell med log-transformerte nøytraliserende titre ved baseline, infeksjonsstatus etter baseline og vaksinegruppe som kovariater.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenisitet hos deltakere i alderen 12 år og eldre – etter booster (fjerde dose)

I en analyse av en undergruppe fra studie 5 fikk 105 deltakere i alderen 12 til 17 år, 297 deltakere i alderen 18 til 55 år og 286 deltakere i alderen 56 år og eldre, som tidligere hadde fått en primær vaksineserie på 2 doser og boosterdose med Comirnaty, en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Hos deltakere i alderen 12 til 17 år, 18 til 55 år og 56 år og eldre var henholdsvis 75,2 %, 71,7 % og 61,5 % positive for SARS-CoV-2 ved baseline.

Analyser av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot Omicron BA.4-5 og mot referansestamme blant pasienter i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 sammenlignet med en undergruppe av deltakere fra studie 4 som fikk en booster (fjerde dose) av Comirnaty, demonstrerte at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 var overlegen Comirnaty basert på geometrisk gjennomsnittsforskjell (GMR) og noninferioritet basert på forskjell i seroresponshastigheter med hensyn til anti-Omicron BA.4-5-respons, og noninferioritet for immunresponsen til antireferansestammen basert på GMR (tabell 4).

Analyser av NT50 mot Omicron BA.4/BA.5 blant deltakere i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre som hadde fått en booster (fjerde dose) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i studie 5 demonstrerte noninferioritet av anti-Omicron BA.4-5-respons blant pasienter i alderen 18 til 55 år sammenlignet med deltakere i alderen 56 år og eldre både når det gjaldt GMR og forskjell i seroresponshastigheter (tabell 4).

Studien vurderte også NT50-nivået for anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 og referansestammer før vaksinasjon og 1 måned etter vaksinasjon hos deltakere som fikk en booster (fjerde dose) (tabell 5).

Tabell 4. Geometriske gjennomsnittstitre for SARS-CoV-2 (NT50) og forskjellen i prosentandel pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 fra studie 5 og Comirnaty fra undergruppen av studie 4 – deltakere med eller uten påvist SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe-sammenligning	Vaksinegruppe-sammenligning
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^c)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % KI ^b)	GMR ^c (95 % KI ^c)	GMR ^c (95 % -I ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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
Referansestamme – NT50 (titre) ^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
Forskjell i prosentandel av pasienter med serorespons ved måned 1 etter vaksinasjonsserie								
SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Undergruppe av studie 4 Comirnaty		Aldersgruppe-sammenligning	Vaksinegruppe-sammenligning ≥ 56 år
	18 til og med 55 år		56 år og eldre		56 år og eldre		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 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % KI ^j)	Forskjell ^k (95 % KI ^l)	Forskjell ^k (95 % -I ^l)

Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsfaktor; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; LS = minste kvadrat; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå ≥ 4 ganger økning fra baseline. Hvis baselinemålingen er under LLOQ, anses et analyseresultat etter vaksinasjon på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere forskjellen mellom LS-gjennomsnitt og korresponderende KI-er basert på analysen av logaritmisk transformerte nøytraliserende titre ved hjelp av en lineær regressjon-modell med vilkår om baseline-nøytraliserende titre (log skala) og vaksinegruppe eller aldersgruppe.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67.
- Superioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 1.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR er større enn 0,67 og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den bestemte analysen både før vaksinasjon og på det aktuelle prøvetakingstidspunktet. Denne verdien er nevnerne i de prosentvise beregningene.
- n = Antall deltakere med serorespons for den gitte analysen ved gitt prøvetakingstidspunkt.
- Nøyaktig tosidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Tosidig KI basert på Miettinen og Nurminen-metoden, stratifisert etter kategorien nøytraliserende titre ved baseline ($<$ median, \geq median) for forskjellen i proporsjoner. Median nøytraliserende titre ved baseline ble beregnet basert på de samlede dataene i to sammenligningsgrupper.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -10 %.
- Noninferioritet erklæres hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i prosentandel av deltakere med serorespons er > -5 %.

Tabell 5. Geometriske gjennomsnittstitre – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 undergruppe i studie 5 – før og 1 måned etter booster (fjerde dose) – deltakere i alderen 12 år og eldre – med eller uten påvist infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 nøytraliserings-analyse	Prøvetakingstidspunkt ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 til og med 17 år		18 til og med 55 år		56 år og eldre	
		n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % -I ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	Før vaksinasjon	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)
Referanse-stamme (titre) ^d	Før vaksinasjon	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: KI = konfidensintervall; GMT = geometriske gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS CoV 2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen på gitt prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene og korresponderende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av en validert analyseplattform med 384 brønner (original stamme [USA-WA1/2020, isolert i januar 2020] og Omicron B.1.1.529 undervariant BA.4-5).

Comirnaty

Studie 2 er en multisenter, multinasjonal, fase 1/2/3-randomisert, placebokontrollert observatørblind, dosebestemmende, vaksinekandidatutvalgs- og effektstudie med deltakere i alderen 12 år og eldre. Randomisering ble stratifisert etter alder: 12 til 15 år, 16 til 55 år eller 56 år og eldre, med minst 40 % av deltakerne \geq 56-år. Studien ekskluderte deltakere som var immunkompromitterte og de som hadde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose av covid-19. Deltakere med eksisterende stabil sykdom, definert som sykdom som ikke krever signifikant endring i behandling eller sykehusinnleggelse for forverring av sykdommen i løpet av 6 uker før registrering, ble inkludert og det ble også deltakere med kjent stabil infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller hepatitt B-virus (HBV).

Effekt hos deltakere i alderen 16 år og eldre – etter 2 doser

I fase 2/3-delen av studie 2, basert på data innsamlet til og med 14. november 2020, ble omtrent 44 000 deltakere randomisert likt og skulle få 2 doser med den opprinnelige godkjente covid-19 mRNA-vaksinen eller placebo. Effektanalysene inkluderte deltakere som fikk sin andre vaksine innen 19 til 42 dager etter den første vaksinen. De fleste (93,1 %) vaksinedeltakerne fikk den andre dosen 19 til 23 dager etter dose 1. Det er planlagt at deltakerne skal følges opp i 24 måneder etter dose 2, for evaluering av sikkerhet og effekt mot covid-19. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 14 dager før og etter administrering av influensavaksine før de kunne få enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine. I den kliniske studien måtte deltakerne vente i minst 60 dager før eller etter de hadde fått blod/plasmaprodukter eller immunglobuliner gjennom gjennomføring av studien for å motta enten placebo eller covid-19 mRNA-vaksine.

Populasjonen for analysen av det primære effektendepunktet inkluderte 36 621 deltakere i alderen 12 år og eldre (18 242 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 18 379 i placebogruppen) som ikke hadde påvist tidligere infeksjon med SARS-CoV-2 til og med 7 dager etter den andre dosen. I tillegg var 134 deltakere i alderen mellom 16 og 17 år (66 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 68 i placebogruppen) og 1616 deltakere i alderen 75 år og eldre (804 i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære effektanalysen hadde deltakerne blitt fulgt for symptomatisk covid-19 i totalt 2214 personår for covid-19 mRNA-vaksinen og i totalt 2222 personår i placebogruppen.

Det var ingen betydningsfulle kliniske forskjeller i total vaksineeffekt hos deltakere som hadde risiko for alvorlig covid-19, inkludert de med 1 eller flere komorbiditeter som øker risikoen for alvorlig covid-19 (f.eks. astma, kroppsmasseindeks (BMI) \geq 30 kg/m², kronisk lungesykdom, diabetes mellitus, hypertensjon).

Informasjon om vaksineeffekt er presentert i tabell 6.

Tabell 6. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager)

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 18 198 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Tilfeller n1^b Overvåkningstid^c (n2^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)^e
Alle deltakere	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 eldre	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 eldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 [* Kasusdefinisjon: (minst 1 av) feber, ny eller forverret hoste, ny eller økt kortpustethet, frysninger, nye eller økte muskelsmerter, nytt tap av smak eller lukt, sår hals, diaré eller oppkast.]

* Deltakere som ikke hadde noen serologiske eller virologiske bevis på (før 7 dager etter mottak av siste dose) tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med nukleinsyre-amplifikasjonstester (NAAT) [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden. KI ikke justert for mangfold.

Effekten av covid-19 mRNA-vaksinen i å forebygge første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo på 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6 % til 97,6 %) hos deltakere i alderen 16 år og eldre, med eller uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet tilsvarende estimater for effektendepunktet på tvers av kjønn, etniske grupper, og deltakere med medisinske komorbiditeter forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller påvist under blindet placebokontrollert oppfølging, som representerer inntil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

Oppdatert informasjon om vaksineeffekt er angitt i tabell 7.

Tabell 7. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2, i henhold til aldersundergruppe – deltakere uten bevis på SARS-CoV-2-infeksjon* før 7 dager etter dose 2 – evaluerbar effektpopulasjon (7 dager) under den placebokontrollerte oppfølgingsperioden

Undergruppe	covid-19 mRNA-vaksine N^a = 20 998 Tilfeller n^{1b} Overvåkningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21 096 Tilfeller n^{1b} Overvåkningstid^c (n^{2d})	Vaksineeffekt % (95 % KI^e)
Alle deltakere ^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 eldre	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 eldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs., N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2 ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.
- Inkluderte bekreftede tilfeller hos deltakere i alderen 12 til 15 år: 0 i covid-19-mRNA-vaksinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den oppdaterte effektanalysen var effekten av covid-19 mRNA-vaksine for å forhindre første forekomst av covid-19 fra 7 dager etter dose 2 sammenlignet med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % til 93,0 %) i perioden da Wuhan-/villtype- og alfavariantene var de dominerende sirkulerende stammene hos deltakere i den evaluerbare effektpopulasjonen med eller uten tegn på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2.

I tillegg viste de oppdaterte effektanalysene, i henhold til undergruppe, lignende effektpunktestimater på tvers av kjønn, etniske grupper, geografi og deltakere med medisinsk komorbiditet og fedme forbundet med høy risiko for alvorlig covid-19.

Effekt mot alvorlig covid-19

Oppdaterte effektanalyser av sekundære effektendepunkter støttet fordelene med covid-19 mRNA-vaksinen for å forhindre alvorlig covid-19.

13. mars 2021 presenteres vaksineeffekten mot alvorlig covid-19 kun for deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (tabell 8), ettersom antallet covid-19-tilfeller hos deltakere uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var det samme som hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon i både covid-19 mRNA-vaksine- og placebogruppene.

Tabell 8. Vaksineeffekt – Første alvorlige covid-19-forekomst hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon basert på FDA (Food and Drug Administration)* etter dose 1 eller fra 7 dager etter dose 2 i den placebokontrollerte oppfølgingen

	covid-19 mRNA-vaksine Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Placebo Tilfeller n1^a Overvåkningstid (n2^b)	Vaksineeffekt % (95 % KI^c)
Etter dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dager etter dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9, 99,9)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst ett symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Alvorlig sykdom pga. covid-19 som definert av FDA er bekreftet covid-19 og forekomst av minst 1 av de følgende:

- Kliniske tegn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom (respirasjonsfrekvens ≥ 30 åndedrag per minutt, hjerterefrekvens ≥ 125 slag per minutt, oksygenmetning ≤ 93 % i romluft ved havnivå, eller et forhold mellom arterielt partielt oksygentrykk og fraksjonert inspirert oksygen på < 300 mm Hg);
- Respirasjonssvikt [definert som behov for oksygen med høy flyt, ikke-invasiv ventilering, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)];
- Bevis på sjokk (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, diastolisk blodtrykk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorer);
- Innleggelse på intensivavdeling;
- Død.

a. n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.

b. n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

c. Tosidig konfidensintervall (KI) for vaksineeffekt er avledet fra Clopper-Pearson-metoden justert til overvåkningstiden.

d. Effekt vurdert ut fra dose 1 all tilgjengelig effektpopulasjon (modifisert behandlingsintensjon) som inkluderte alle randomiserte deltakere som mottok minst 1 dose studieintervensjon.

e. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra dose 1 til slutten av overvåkningsperioden.

f. Effekt vurdert ut fra den evaluerbare effektpopulasjonen (7 dager) som inkluderte alle kvalifiserte randomiserte deltakere som mottar alle dose(r) studieintervensjon som randomisert innenfor det forhåndsdefinerte vinduet, uten andre viktige protokollavvik som bestemt av klinikeren.

g. Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19 kasesinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.

Effekt og immunogenisitet hos ungdom i alderen 12 til 15 år – etter 2 doser

I en innledende analyse av studie 2 hos ungdom i alderen 12 til 15 år (som representerte en median oppfølgingsvarighet på > 2 måneder etter dose 2) uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller hos 1005 deltakere som fikk vaksinen og 16 tilfeller av 978 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100,0). Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 18 tilfeller av de 1110 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at estimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100,0).

Oppdaterte effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I den oppdaterte effektanalysen av studie 2 av ungdom i alderen 12 til 15 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det ingen tilfeller av 1057 deltakere som fikk vaksinen, og 28 tilfeller av 1030 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 100 % (95 % konfidensintervall 86,8; 100,0) i perioden da alfavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for

tidligere infeksjon var det 0 tilfeller av de 1119 som fikk vaksine og 30 tilfeller av de 1109 deltakerne som fikk placebo. Dette indikerer også at punkttestimatet for effekt er 100 % (95% konfidensintervall 87,5; 100,0).

I studie 2 ble en analyse av SARS-CoV-2-nøytraliserende titre 1 måned etter dose 2 utført i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2. Denne analysen sammenlignet responsen hos ungdom i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltakerne i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellom geometriske gjennomsnittstitre (GMT) i aldersgruppen 12 til 15 år til aldersgruppen 16 til 25 år var 1,76, med et tosidig 95 % konfidensintervall på 1,47 til 2,10. Derfor ble ikke-underlegenheitskriteriet på 1,5 ganger oppfylt da den nedre grensen for det tosidige 95 % konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittsforholdet [GMR] var >0,67.

Effekt og immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter 2 doser

Studie 3 er en fase 1/2/3-studie som bestod av en åpen, vaksinedosebestemmende del (fase 1) og en multisenter, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert med saltløsning, observatørblind effekttdel (fase 2/3) med deltakere i alderen 5 til 11 år. Flertallet (94,4 %) av de randomiserte vaksinemottakerne fikk andre dose 19 til 23 dager etter dose 1.

De innledende deskriptive resultatene for vaksineeffekt hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon er oppsummert i tabell 9. Ingen covid-19-tilfeller ble observert verken i vaksinegruppen eller placebogruppen hos deltakere med bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Tabell 9. Vaksineeffekt – Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2: uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 2 – fase 2/3 – evaluerbar effektpopulasjon barn i alderen 5 til 11 år

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 2 hos barn i alderen 5 til 11 år uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon*			
	covid-19 mRNA-vaksine 10 mikrogram/dose N^a=1305 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Tilfeller n¹^b Overvåkningstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI)
Barn i alderen 5 til 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Merk: Bekreftede tilfeller ble bestemt av Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) og minst 1 symptom som var i samsvar med covid-19 (symptomer omfattet: feber; ny eller forverret hoste; ny eller økt kortpustethet; frysninger; nye eller økte muskelsmerter; nytt tap av smak eller lukt; sår hals; diaré; oppkast).

* Deltakere som ikke hadde noen bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum] negativt ved visitt 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved visitt 1 og 2), og som hadde negativ NAAT (vattpinne til nese) ved alle ikke planlagte visitter før 7 dager etter dose 2, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n1 = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkningstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 2 til slutten av overvåkningsperioden.
- n2 = Antall deltakere med risiko for endepunktet.

Forhåndsspesifiserte, hypotesedrevne effektanalyser ble utført med ytterligere bekreftede covid-19-tilfeller som oppsto under en blindet, placebokontrollert oppfølging, noe som representerte opptil 6 måneder etter dose 2 i effektpopulasjonen.

I effektanalysen av studie 3 hos ungdom i alderen 5 til 11 år uten bevis for tidligere infeksjon, var det 10 tilfeller av 2 703 deltakere som fikk vaksinen, og 42 tilfeller av 1 348 som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2; 94,7) i perioden da deltavarianten var den dominerende sirkulerende stammen. Hos deltakere med eller uten bevis for tidligere infeksjon var det 12 tilfeller av de 3 018 som fikk vaksine og 42 tilfeller av de 1 511 deltakerne som fikk placebo. Punkttestimatet for effekt er 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4; 93,2).

I studie 3 viste en analyse av 50 % nøytraliserende antistofftitre (NT50) mot SARS-CoV-2 utført 1 måned etter dose 2 i en tilfeldig valgt undergruppe av deltakere effekt gjennom sammenligning av immunrespons (immunobridging) hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) i fase 2/3-delen av studie 3 med deltakere i alderen 16 til 25 år i fase 2/3-delen av studie 2 som ikke hadde noe serologisk eller virologisk bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, og som oppfylte de forhåndsdefinerte immunobridging-kriteriene for både det geometriske gjennomsnittsforkholdet (GMR) og forskjell i serorespons, der serorespons ble definert som å oppnå minst en 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra baseline (før dose 1).

GMR for SARS-CoV-2 NT50 1 måned etter dose 2 mellom barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) og unge voksne i alderen 16 til 25 år var 1,04 (2-sidig 95 % KI: 0,93; 1,18). Blant deltakere uten tidligere bevis på SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2, hadde 99,2 % av barn i alderen 5 til 11 år og 99,2 % av deltakere i alderen 16 til 25 år en serorespons ved 1 måned etter dose 2. Forskjellen i deltakerproporsjoner som hadde serorespons mellom de 2 aldersgruppene (barn – unge voksne), var 0,0 % (2-sidig 95 % KI: -2,0 %; 2,2 %). Informasjonen er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10. Sammendrag av geometrisk gjennomsnittsforkhold for 50 % nøytraliserende titre og forskjell i prosentandel av deltakere med serorespons – sammenligning av barn i alderen 5 til 11 år (studie 3) med deltakere i alderen 16 til 25 år (studie 2) – deltakere uten bevis på infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 – immunobridging-undergruppe – fase 2/3 – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

		covid-19 mRNA-vaksine		5 til 11 år/ 16 til 25 år	
		10 mikrogram/dose 5 til 11 år N ^a =264	30 mikrogram/dose 16 til 25 år N ^a =253		
	Tidspunkt t ^b	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)	Oppfylte immunobridging -mål ^e (J/N)
Geometrisk gjennomsnittlige 50 % nøytraliserende titre ^f (GMT ^c)	1 måned etter dose 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 t ^b	n ^g (%) (95 % KI ^h)	n ^g (%) (95 % KI ^h)	Forskjell % ⁱ (95 % KI ^j)	Oppfylte immunobridging -mål ^k (J/N)
Seroresponsrate (%) for 50 % nøytraliserende titre ^f	1 måned etter dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforkhold; GMT = geometrisk gjennomsnittstiter; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; NT50 = 50 % nøytraliserende titre; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

Merk: Deltakere som ikke hadde serologiske eller virologiske tegn (blodprøve inntil 1 måned etter dose 2) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. N-bindende antistoff [serum]-negative ved dose 1-visit og 1 måned etter dose 2, SARS-CoV-2 ikke påvist med NAAT [vattpinne til nese] ved dose 1- og dose 2-visit, og negativ NAAT [vattpinne til nese] ved ethvert ikke-planlagt besøk inntil 1 måned etter dose 2-blodprøve), og som ikke hadde noen anamnese med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et analyseresultat etter vaksinerings på $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater før vaksinerings og ved 1 måned etter dose 2. Disse verdiene er også nevnerne i de prosentvise beregningene av seroresponsrater.
- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- GMT og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere gjennomsnittslogaritmen til titrene og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og 2-sidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponensiere gjennomsnittsforskjellene i titrenes logaritmer (5 til 11 år minus 16 til 25 år) og de tilsvarende KI-ene (basert på Student t-fordelingen).
- Immunobridging basert på GMT erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for GMR er $>0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytralisering leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiproke serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons basert på NT50 1 måned etter dose 2.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.
- Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (5 til 11 år minus 16 til 25 år).
- 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- Immunobridging basert på seroresponsrater erklæres hvis den nedre grensen for 2-sidig 95 % KI for forskjell i serorespons er $>-10,0$ %.

Immunogenisitet hos barn i alderen 5 til 11 år (dvs. fra 5 til under 12 år) – etter booster-dose

En booster-dose av Comirnaty ble gitt til 401 tilfeldig utvalgte deltakere i studie 3. Effekten av en booster-dose i alderen 5 til 11 år utledes av immunogenisitet. Immunogenisiteten til dette ble vurdert gjennom NT50 mot referansestammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 måned etter booster-dosen sammenlignet med før booster-dosen viste en betydelig økning i GMT hos personer i alderen 5 til 11 år som ikke hadde serologiske eller virologiske bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 2 og booster-dosen. Denne analysen er oppsummert i tabell 11.

Tabell 11. Sammendrag av geometriske gjennomsnittstitre – NT50 – deltakere uten bevis på infeksjon – fase 2/3 – immunogenisitetssett – i alderen 5 til 11 år – evaluerbar immunogenisitetspopulasjon

	Tidspunkt for prøvetaking ^a		
	1 måned etter booser-dose (n ^b =67)	1 måned etter booser-dose 2 (n ^b =96)	1 måned etter booser-dose / 1 måned etter booser-dose 2
Analyse	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMT ^c (95 % KI ^c)	GMR ^d (95 % KI ^d)
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse - NT50 (titre)	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: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstid; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NT50 = 50 % nøytraliserende titer; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2.

- Protokollspesifisert tidspunkt for blodprøvetaking.
- n = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).

Effekt og immunogenisitet av en primærserie med 3 doser hos spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år

Effektanalysen av studie 3 ble utført på tvers av den kombinerte populasjonen av deltakere i alderen 6 måneder til 4 år basert på tilfeller bekreftet blant 873 deltakere i covid-19 mRNA-vaksinegruppen og 381 deltakere i placebogruppen (randomiseringsforhold på 2:1) som mottok alle 3 doser av studieintervensjon i løpet av den blinde oppfølgingsperioden når Omicron-varianten av SARS-CoV-2 (BA.2) var den dominerende varianten i sirkulasjon (cut-off den 17. juni 2022).

Vaksineeffektresultatene etter dose 3 hos deltakere i alderen 6 måneder til 4 år er oppsummert i tabell 12.

Tabell 12. Vaksineeffekt – første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 3 – blindet oppfølgingsperiode – deltakere uten bevis på infeksjon før 7 dager etter dose 3 – fase 2/3 – 6 måneder til 4 års alder – evaluerbar effekt (3-dose)-populasjon

Første covid-19-forekomst fra 7 dager etter dose 3 hos deltakere uten bevis på tidligere infeksjon med SARS-CoV-2*			
Undergruppe	covid-19 mRNA vaksine 3 mikrogram/dose N^a=873 tilfeller n¹^b Overvåkingstid^c (n²^d)	Placebo N^a=381 tilfeller n¹^b Overvåkingstid^c (n²^d)	Vaksineeffekt % (95 % KI^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 amplifiseringstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaksineeffekt.

* Deltakere som ikke hadde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dager etter mottak av dose 3) på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. negativt N-bindende antistoff [serum]-resultat ved dose 1, 1 måned etter dose 2 (hvis tilgjengelig) og ved studievisitt for dose 3 (hvis tilgjengelig), SARS-CoV-2 ikke påvist av NAAT [vattpinne til nese] ved studievisittene for dose 1, dose 2 og dose 3, og et negativt NAAT [vattpinne til nese]-resultat ved enhver uplanlagt visitt før til 7 dager etter mottak av dose 3) og ikke hadde noen medisinsk historie med covid-19, ble inkludert i analysen.

- N = Antall deltakere i den spesifiserte gruppen.
- n¹ = Antall deltakere som møtte det definerte endepunktet.
- Total overvåkingstid i 1000 personår for gitt endepunkt på tvers av alle deltakere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperiode for covid-19-kasusinnhenting er fra 7 dager etter dose 3 til slutten av overvåkningsperioden.
- n² = Antall deltakere med risiko for endepunktet.
- Tosidig 95 % konfidensintervall (KI) for VE er utledet basert på Clopper og Pearson-metoden justert for overvåkingstid.

Vaksineeffekten hos deltakere med eller uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon var lignende deltakerne

uten tidligere SARS-CoV-2-infeksjon.

Alvorlig covid-19-kriterier (som beskrevet i protokollen, basert på FDA-definisjon og modifisert for barn) ble oppfylt for 12 tilfeller (8 covid-19 mRNA-vaksine og 4 placebo) blant deltakere i alderen 6 måneder til 4 år. Blant deltakere i alderen 6 måneder til 23 måneder, ble alvorlig covid-19-kriterier oppfylt for 3 tilfeller (2 covid-19 mRNA-vaksine og 1 placebo).

Immunogenisitetsanalyser har blitt utført i den immunobridgende undergruppen av 82 deltakere i studie 3 i alderen 6 til 23 måneder og 143 deltakere i studie 3 i alderen 2 til 4 år uten tegn på infeksjon opptil 1 måned etter dose 3 basert på en data-cut-off den 29. april 2022.

SARS-CoV-2 50 % nøytraliserende antistofftitere (NT50) ble sammenlignet mellom en immunogenisitetsundergruppe av fase 2/3-deltakere i alderen 6 til 23 måneder og 2 til 4 år fra studie 3 1 måned etter den primære serien med 3 doser og en tilfeldig valgt undergruppe fra studie 2 fase 2/3-deltakere i alderen 16 til 25 år 1 måned etter den primære serien med 2 doser, ved bruk av en mikronøytraliseringsanalyse mot referansestammen (USA_WA1/2020).

De primære immunobridgende analysene sammenlignet de geometriske gjennomsnittstitrene (ved bruk av et geometrisk gjennomsnittsforshold [GMR]) og seroresponsen (definert som å oppnå minst 4 ganger økning i SARS-CoV-2 NT50 fra før dose 1) i den evaluerbare immunogenisitetspopulasjonen av deltakere uten bevis på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon inntil 1 måned etter dose 3 hos deltakere i alderen 6 til 23 måneder og 2 til 4 år og opptil 1 måned etter dose 2 hos deltakere i alderen 16 til 25 år. De forhåndsdefinerte immunobridgende kriteriene ble oppfylt for både GMR og seroresponsforskjellen for begge aldersgruppene (tabell 13).

Tabell 13. SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) og forskjell i prosentandeler av deltakere med serorespons 1 måned etter vaksineserien – immunobridgende undergruppe – deltakere 6 måneder til 4 år (studie 3) 1 måned etter dose 3 og deltakere 16 til 25 år (studie 2) 1 måned etter dose 2 – uten bevis for SARS-CoV-2-infeksjon – evaluerbar immunogenisitetpopulasjon

SARS-CoV-2 GMT-er (NT50) 1 måned etter vaksineserie							
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – NT50 (titre) ^e							
Alder	N ^a	GMT ^b (95 % KI ^b) (1 måned etter dose 3)	Alder	N ^a	GMT ^b (95 % KI ^b) (1 måned etter dose 2)	Alder	GMR ^{c,d} (95 % KI)
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 måneder	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 måneder r/16 til 25 år	1,19 (1,00, 1,42)
Forskjell i prosentandeler av deltakere med serorespons 1 måned etter vaksineserie							
SARS-CoV-2 nøytraliseringsanalyse – NT50 (titre) ^e							
Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % KI ^g) (1 måned etter dose 3)	Alder	N ^a	n ^f (%) (95 % KI ^g) (1 måned etter dose 2)	Alder	Forskjell i seroresponsrater % ^h (95 % KI ^{i,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 måneder	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	16 til 25 år	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	6 til 23 måneder r/16 til 25 år	1,2 (3,4, 4,2)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk gjennomsnittsforskjell; GMT = geometrisk gjennomsnittstitre; LLOQ = nedre kvantifiseringsgrense; NAAT = nukleinsyre amplifiseringstest; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2. Merk: Deltakere som ikke hadde serologisk eller virologisk bevis [(opptil 1 måned etter blodprøvetaking for dose 2 (studie 2) eller 1 måned etter dose 3 (studie 3)] på tidligere SARS-CoV-2-infeksjon (dvs. negativt N-bindende antistoff [serum]-resultat ved dose 1, dose 3 (studie 3) og 1 måned etter dose 2 (studie 2) eller 1 måned etter dose 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ikke påvist av NAAT [vattpinne til nese] ved studievisittene for dose 1, dose 2 og dose 3 (studie 3), og et negativt NAAT [vattpinne til nese]-resultat ved enhver uplanlagt visitt inntil 1 måned etter dose 2 (studie 2) eller blodprøvetaking 1 måned etter dose 3 (studie 3) og ikke hadde noen medisinsk historie med covid-19, ble inkludert i analysen.

Merk: Serorespons er definert som å oppnå en ≥ 4 ganger økning fra baseline (før dose 1). Hvis baseline-målingen er under LLOQ, regnes et postvaksinasjonsanalyseresultat $\geq 4 \times$ LLOQ som en serorespons.

- N = Antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved gitt dose/prøvetakingstidspunkt for GMT-er og antall deltakere med gyldige og bestemte analyseresultater for den spesifiserte analysen ved både baseline og gitt dose/prøvetakingstidspunkt for seroresponsrater.
- GMT og tosidig 95 % KI ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige logaritmen til titrene og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ ble satt til $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR og tosidig 95 % KI-er ble beregnet ved å eksponere den gjennomsnittlige forskjellen mellom logaritmene til titrene (1 måned etter-boosterdose minus 1-måned etter dose 2) og tilsvarende KI (basert på Student t-fordeling).
- For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) deklarerer immunobridging basert på GMR hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for GMR-forholdet er større enn 0,67 og punktestimatet for GMR er $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 ble bestemt ved bruk av SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization-analyse. Analysen bruker et fluorescerende reportervirus avledet fra stammen USA_WA1/2020, og virusnøytraliserings leses på Vero-cellemonolag. Prøven NT50 er definert som den resiprokale serumfortynningen der 50 % av viruset nøytraliseres.
- n = Antall deltakere med serorespons for en gitt analysen for et gitt dose-/prøvetakingstidspunkt.
- Nøyaktig 2-sidig KI basert på Clopper og Pearson-metoden.

- h. Forskjell i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel (yngre aldersgrupper minus 16 til 25 år).
- i. 2-sidig KI, basert på Miettinen og Nurminen-metoden for forskjellen i proporsjoner, uttrykt som en prosentandel.
- j. For hver yngre aldersgruppe (2 til 4 år, 6 til 23 måneder) deklarerer immunobridging basert på seroresponserate hvis den nedre grensen for tosidig 95 % KI for forskjellen i proposjoner er større enn - 10,0 % gitt at immunobridging-kriteriene baser på GMR ble møtt.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Comirnaty i den pediatrike populasjonen ved forebygging av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Generell toksisitet

Rotter som ble gitt Comirnaty intramuskulært (mottok 3 fulle humane doser én gang i uken, noe som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt) viste noe ødem og erytem på injeksjonsstedet og økning i hvite blodceller (inkludert basofiler og eosinofiler) i samsvar med en inflammatorisk respons samt vakuolering av portale hepatocytter uten bevis for leverskade. Alle effekter var reversible.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Hverken gentoksisitet eller karsinogenitetsstudier ble utført. Komponentene i vaksinen (lipider og mRNA) forventes ikke å ha gentoksisk potensial.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjons- og utviklingstoksitet ble undersøkt hos rotter i en kombinert fertilitets- og utviklingstoksitetsstudie hvor hunnrotter ble gitt Comirnaty intramuskulært før paring og under drektighet (mottok 4 fulle humane doser som ga relativt sett høyere nivåer hos rottene på grunn av forskjell i kroppsvekt, og strakk seg fra før paringsdag 21 til drektighetsdag 20). SARS-CoV-2-nøytraliserende antistoffresponser fantes hos morsdyret fra før paring til slutten av studien på postnatal dag 21, samt hos fostre og avkom. Det var ingen vaksinerelaterte effekter på hunners fertilitet, drektighet eller embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling. Det er ingen tilgjengelig data for om Comirnaty krysser placenta eller blir skilt ut i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

Trometamol

Trometamolhydroklorid

Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

Frossent hetteglass

18 måneder ved oppbevaring ved -90 °C til -60 °C.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C ved mottak.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tint hetteglass

10 ukers oppbevaring og transport ved 2 °C til 8 °C innenfor holdbarhetstiden på 18 måneder.

- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken, og vaksinen skal brukes eller kastes innen den oppdaterte utløpsdatoen. Den opprinnelige utløpsdatoen skal strykes ut.
- Hvis vaksinen mottas ved 2 °C til 8 °C, bør den oppbevares ved 2 °C til 8 °C. Kontroller at utløpsdatoen på den ytre esken er oppdatert for å gjenspeile den nedkjølte utløpsdatoen og at den opprinnelige utløpsdatoen er strøket ut.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 8 °C og 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Vaksinen skal ikke fryses på nytt etter tining.

Håndtering av temperaturavvik utenfor fryser

- Stabilitetsdata indikerer at uåpnede hetteglass er stabile i inntil 10 uker ved oppbevaring i temperaturer fra -2 °C til 2 °C, og i oppbevaringsperioden på 10 uker mellom 2 °C og 8 °C.
- Stabilitetsdata indikerer at hetteglasset kan oppbevares i opptil 24 timer ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C, inkludert i opptil 12 timer etter første anbrudd.

Denne informasjonen er ment å veilede helsepersonell kun i tilfeller av midlertidig temperaturendring.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 12 timer ved 2 °C til 30 °C, etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i fryser (-90 °C til -60 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Under oppbevaring må eksponering for rombelysning minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys unngås.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,4 ml konsentrat til dispersjon i et 2 ml klart multidosehetteglass (type I-glass) med propp (syntetisk bromobutylgummi) og et rødbrunt vippelokk i plast med aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 10 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **rødbrunt plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (spedbarn og barn 6 måneder til 4 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 2,2 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Tyskland
Telefon: +49 6131 904-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk(e) virkestoff(er)

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 til tilvirkere ansvarlig for batch release

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
voksne og ungdom fra 12 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortykning inneholder hvert hetteglass 6 doser à 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, sukrose, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid, saltsyre

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortykning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 1 måned. Stryk ut tidligere utløpsdato.)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Før fortynning, oppbevar ved -90 °C til -60 °C i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortynning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 6 timer.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY 30 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 doser 30 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)
ETIKETT PÅ ESKE (195 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon
voksne og ungdom fra 12 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Enkeldosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml.

Multidosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon

Enkeldosehetteglass

10 enkeltdosehetteglass

Multidosehetteglass

10 multidosehetteglass

195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Skal ikke fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
URL: www.comirnatyglobal.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses på nytt.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Multidosehetteglass

Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeldosehetteglass

EU/1/20/1528/013

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/002 10 multidosehetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY 30 mikrog injeksjonsvæske
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke fortynnes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Enkeltdosehetteglass

1 dose

Multidosehetteglass

6 doser 30 mikrogram

6. ANNET

Multidosehetteglass

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)
ETIKETT PÅ ESKE (195 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 5 til 11 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortytning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass
195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortytning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses igjen.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortykning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/004 10 multidosehetteglass
EU/1/20/1528/005 195 multidosehetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY 10 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser 10 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 6 måneder til 4 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortykning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortykning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses igjen.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortykning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY 3 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser 3 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)
ETIKETT PÅ ESKE (195 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon
voksne og ungdom fra 12 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/riltozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml.
En dose inneholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram riltozinameran.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass
195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Skal ikke fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses på nytt.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/006 10 multidosehetteglass
EU/1/20/1528/007 195 multidosehetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 mikrog injeksjonsvæske
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/ riltozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke fortynnes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 doser 15/15 mikrogram

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)
ETIKETT PÅ ESKE (195 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon
voksne og ungdom fra 12 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose inneholder 15 mikrogram tozinameran og 15 mikrogram famtozinameran.

Enkeldosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml.

Multidosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon

Enkeldosehetteglass

10 enkelt-dosehetteglass

Multidosehetteglass

10 multidosehetteglass

195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.

Skal ikke fortynnes før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses på nytt.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Multidosehetteglass

Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeldosehetteglass

EU/1/20/1528/014

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/008 10 multidosehetteglass
EU/1/20/1528/009 195 multidosehetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 mikrog injeksjonsvæske
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke fortynnes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Enkeltdosehetteglass

1 dose

Multidosehetteglass

6 doser á 15/15 mikrogram

6. ANNET

Multidosehetteglass

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)
ETIKETT P ESKE (195 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 5 til 11 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml.
En dose inneholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass
195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses igjen.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortykning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/011 10 multidosehetteglass
EU/1/20/1528/012 195 multidosehetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser 5/5 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 5 til 11 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose inneholder 5 mikrogram tozinameran og 5 mikrogram famtozinameran.

Enkeltdosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml.

Multidosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon

Enkeltdosehetteglass

10 enkeltdosehetteglass

Multidosehetteglass

10 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Skal ikke fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann kode for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses på nytt.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Multidosehetteglass

Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeldosehetteglass

EU/1/20/1528/015

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 5/5 mikrog injeksjonsvæske
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke fortynnes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Enkeltdosehetteglass

1 dose

Multidosehetteglass

6 doser á 5/5 mikrogram

6. ANNET

Multidosehetteglass

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 6 måneder til 4 år
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml.
Én dose inneholder 1,5 mikrogram tozinameran og 1,5 mikrogram famtozinameran.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses igjen.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortykning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser á 1,5/1,5 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)
ETIKETT PÅ ESKE (195 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon
voksne og ungdom fra 12 år
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose inneholder 30 mikrogram rakstozinameran.

Enkeldosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml.

Multidosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon

Enkeldosehetteglass

10 enkelt-dosehetteglass

Multidosehetteglass

10 multidosehetteglass

195 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.

Skal ikke fortynnes før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
URL: www.comirnatyglobal.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses på nytt.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Multidosehetteglass

Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeldosehetteglass

EU/1/20/1528/018

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/019 10 multidosehetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrog injeksjonsvæske
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke fortynnes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Enkeltdosehetteglass

1 dose

Multidosehetteglass

6 doser 30 mikrogram

6. ANNET

Multidosehetteglass

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 5 til 11 år
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortytning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml.
En dose inneholder 10 mikrogram rakstozinameran.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose,
vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortytning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske,
oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses igjen.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortykning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/021

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser 10 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE (10 hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 5 til 11 år
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose inneholder 10 mikrogram rakstozinameran.

Enkeltdosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml.

Multidosehetteglass

Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon

Enkeltdosehetteglass

10 enkeltdosehetteglass

Multidosehetteglass

10 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Skal ikke fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses på nytt.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Multidosehetteglass

Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enkeltdosehetteglass

EU/1/20/1528/022

Multidosehetteglass

EU/1/20/1528/023

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrog injeksjonsvæske
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke fortynnes

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Enkeltdosehetteglass

1 dose

Multidosehetteglass

6 doser á 10 mikrogram

6. ANNET

Multidosehetteglass

Kasseringstid:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAPPESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
barn fra 6 måneder til 4 år
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter fortytning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml.
En dose inneholder 3 mikrogram rakstozinameran.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolhydroklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon
10 multidosehetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk etter fortytning.
Les pakningsvedlegget før bruk.



Skann for mer informasjon.
www.comirnatyglobal.com

Før bruk: Fortynn hvert hetteglass med 2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP (ved -90 °C til -60 °C)
Utløpsdato ved 2 °C til 8 °C:
(Maksimalt 10 uker. Stryk ut tidligere utløpsdato).

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar ved 2 °C til 8 °C etter mottak. Skal ikke fryses igjen.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortynning, oppbevar ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1528/024

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrog sterilt konsentrat
covid-19 mRNA-vaksine
rakstozinameran
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 doser 3 mikrogram etter fortynning

6. ANNET

Kasseringstid:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon Voksne og barn fra 12 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Comirnaty
3. Hvordan Comirnaty blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot

Comirnaty er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon gis til voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi deg covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før du får Comirnaty

Comirnaty skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis vaksinen dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt denne vaksinen tidligere.
- du er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- du har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Du kan imidlertid få vaksinen dersom du har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse

- du har et blødningsproblem, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler
- du har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksinerings med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksinerings bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Effekten av Comirnaty kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis du har et redusert immunforsvar, kan det hende du får flere doser med Comirnaty. I disse tilfellene bør du fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør dine nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med legen om hva som er hensiktsmessige tiltak for deg.

Barn

Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom du nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Comirnaty kan benyttes under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med Comirnaty i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Det er begrenset med informasjon om effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet etter vaksinerings i løpet av første trimester. Samtidig er det ikke sett noen endringer i risikoen for spontanabort.

Comirnaty kan gis under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vent til disse bivirkningene er borte før du kjører bil eller bruker maskiner.

Comirnaty inneholder kalium og natrium

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) i hver dose, og er så godt som «kaliumfritt».

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Comirnaty blir gitt

Comirnaty gis etter fortyning som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i overarmen.

Du vil få 1 injeksjon uansett om du har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis du har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør du ikke få en dose av Comirnaty før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom du har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan du få flere doser av Comirnaty.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Noen av disse bivirkningene forekom litt hyppigere hos ungdom i alderen 12 til 15 år sammenlignet med voksne.

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- rødhet på injeksjonsstedet
- kvalme, oppkast
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C. Uåpnede hetteglass kan oppbevares og transporteres ved -25 °C til -15 °C i en enkeltperiode på inntil 2 uker, og kan settes tilbake i -90 °C til -60 °C, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) angitt på pakningen, ikke overskrides.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 195 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 3 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Overføring av frosne hetteglass oppbevart i ultralav temperatur (<-60 °C)

- Hetteglassbrett med lukket lokk som inneholder 195 hetteglass som tas ut av fryselagring i ultralav temperatur (<-60 °C), kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 5 minutter.
- Hetteglassbrett med åpent lokk eller hetteglassbrett som inneholder mindre enn 195 hetteglass som tas ut av fryselagring i ultralav temperatur (<-60 °C) kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 3 minutter.
- Etter at hetteglassbrettene er tilbakeført til fryselagring etter eksponering ved temperaturer opptil 25 °C, må de forbli fryselagret i minst 2 timer før de kan tas ut igjen.

Overføring av frosne hetteglass oppbevart i -25 °C til -15 °C

- Hetteglassbrett med lukket lokk som inneholder 195 hetteglass som tas ut av fryselagring (-25 °C til -15 °C), kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 3 minutter.
- Hetteglassbrett med åpent lokk eller hetteglassbrett som inneholder mindre enn 195 hetteglass som tas ut av fryselagring (-25 °C til -15 °C) kan være i temperaturer opptil 25 °C i inntil 1 minutt.

Når et hetteglass tas ut av hetteglassbrettet skal det tines for bruk.

Etter tining skal vaksinen fortynnes og brukes umiddelbart. Data om bruksstabilitet har imidlertid vist at etter uttak fra frysere kan den ufortynnete vaksinen oppbevares i inntil 1 måned ved 2 °C til 8 °C, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Innenfor den 1 måned lange holdbarhetstiden ved 2 °C til 8 °C, kan inntil 48 timer brukes til transport. Før bruk kan uåpnet vaksine oppbevares i inntil 2 timer ved temperaturer opp til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortynning, oppbevar og transporter vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Etter at hetteglassene er tatt ut av fryseren og fortynnet skal de merkes med den nye datoen og tiden for kassering. Vaksinen kan ikke fryses på nytt etter tining.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortynnet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 6 doser à 0,3 ml med 30 mikrogram tozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediy)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - kaliumklorid
 - kaliumdihydrogenfosfat
 - natriumklorid
 - dinatriumfosfatdihydrat
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker
 - natriumhydroksid (for justering av pH)
 - saltsyre (for justering av pH)

Hvordan Comirnaty ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et lilla vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 195 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty intramuskulært etter fortynning som en enkeltdose på 0,3 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **lilla plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 30 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hetteglasset oppbevares frosset og må tines før fortynning. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 195 hetteglass kan ta 3 timer å tine. Alternativt kan frosne hetteglass også tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C for umiddelbar bruk.
- Det uåpnede hetteglasset kan **oppbevares i inntil 1 måned ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Innenfor den 1 måned lange holdbarhetstiden ved 2 °C til 8 °C, kan inntil 48 timer brukes til transport.
- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur. Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 2 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- Vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,8 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **6 timer**. Dette inkluderer transporttid.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,25 ml, hvorav 6 doser à 0,3 ml kan trekkes ut.

- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,3 ml Comirnaty.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 6 timer etter fortykning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon Voksne og ungdom fra 12 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Comirnaty
3. Hvordan Comirnaty blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot

Comirnaty er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon gis til voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi deg covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før du får Comirnaty

Comirnaty skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis vaksinen dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt denne vaksinen tidligere.
- du er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- du har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Du kan imidlertid få vaksinen dersom du har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- du har et blødningsproblem, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler

- du har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskelen) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Effekten av Comirnaty kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis du har et redusert immunforsvar, kan det hende du får flere doser med Comirnaty. I disse tilfellene bør du fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør dine nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med legen om hva som er hensiktsmessige tiltak for deg.

Barn

Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder

Andre legemidler og Comirnaty

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom du nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Comirnaty kan benyttes under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med Comirnaty i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Det er begrenset med informasjon om effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet etter vaksiner i løpet av første trimester. Samtidig er det ikke sett noen endringer i risikoen for spontanabort.

Comirnaty kan gis under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vent til disse bivirkningene er borte før du kjører bil eller bruker maskiner.

3. Hvordan Comirnaty blir gitt

Comirnaty gis som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i overarmen.

Du vil få 1 injeksjon uansett om du har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis du har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør du ikke få en dose av Comirnaty før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom du har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan du få flere doser av Comirnaty.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Noen av disse bivirkningene forekom litt hyppigere hos ungdom i alderen 12 til 15 år sammenlignet med voksne.

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- rødhet på injeksjonsstedet
- kvalme, oppkast
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)

- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frossede vaksiner kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Enkeltdosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tinte hetteglass: Etter uttak fra fryselagring, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre esken skal merkes med en ny kasseringsdato ved 2 °C til 8 °C. Etter tining skal ikke vaksinen fryses på nytt.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Åpnede hetteglass: Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran.
 - Et enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml med 30 mikrogram tozinameran.
 - Et multidosehetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml med 30 mikrogram tozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i enten:

- et endosehetteglass med 1 dose i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling; eller
- et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass

Pakningsstørrelser multidosehetteglass: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxembourg:** 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon Barn fra 5 til 11 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty
3. Hvordan Comirnaty blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot

Comirnaty er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon gis til barn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år).

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty

Comirnaty skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen

- dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksinerings med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksinerings bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustethet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 5 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek før barnet ditt får denne vaksinen dersom barnet ditt er gravid.

Comirnaty kan benyttes under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med Comirnaty i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Det er begrenset med informasjon om effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet etter vaksinerings i løpet av første trimester. Samtidig er det ikke sett noen endringer i risikoen for spontanabort.

Comirnaty kan gis under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty blir gitt

Comirnaty gis etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en muskel i barnets overarm.

Barnet vil få 1 injeksjon uansett om han/hun har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser med Comirnaty.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 5 til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)

- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryser kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre pappesken skal merkes med den nye datoen for kassering ved 2 °C til 8 °C. Vaksinen kan ikke frys på nytt etter tining.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortynning, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortynnet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml med 10 mikrogram tozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)

- 2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
- 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
- kolesterol
- trometamol
- trometamolhydroklorid
- sukrose
- vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 10 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et oransje vippelokk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17-19
 55116 Mainz
 Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 Puurs-Sint-Amands, 2870
 Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty intramuskulært etter fortyning som en enkeltdose på 0,2 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **oransje plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (barn 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 4 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen

(EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.

- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,3 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty for barn i alderen 5 til 11 år.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon Spedbarn og barn fra 6 måneder til 4 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty
3. Hvordan Comirnaty blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty er og hva det brukes mot

Comirnaty er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon gis til spedbarn og barn fra 6 måneder til 4 år.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty

Comirnaty skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen

- dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn fra 5 år til 11 år.

Det finnes formuleringer for barn i alderen 5 år til 11 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke beregnet på personer eldre enn 5 år.

For detaljer for bruk hos personer eldre enn 5 år, se pakningsvedlegget for andre formuleringer.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty blir gitt

Hvis spedbarnet er fra 6 måneder til under 12 måneder gammel, kommer han/hun til å bli gitt Comirnaty etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en lårmuskel. Hvis spedbarnet eller barnet er 1 år eller eldre, får han/hun Comirnaty etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en muskel i låret eller i en muskel i overarmen.

Hvis barnet ikke har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller ikke har hatt covid-19 tidligere, vil barnet få maksimalt 3 injeksjoner (det totale antallet doser i den primære serien). Det anbefales at andre dose tas 3 uker etter første dose etterfulgt av en tredje dose minst 8 uker etter den andre dosen, for å fullføre den primære serien.

Hvis barnet tidligere har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller har hatt covid-19, får barnet 1 injeksjon. Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet fyller 5 år mellom dosene i den primæreserien, bør han/hun fullføre den primære serien med samme dosenivå på 3 mikrogram.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser med Comirnaty.

Kombinasjon med andre covid-19-vaksiner

Barnet ditt kan få enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombinasjon) i den primære serien. Barnet ditt skal ikke få flere enn det totale antallet doser som er nødvendig som primær serie. Barnet ditt skal bare bli administrert den primære serien én gang.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- irritabilitet (6 måneder til under 2 år)
- injeksjonsstedet: smerte/ømheter, hevelse
- tretthet, hodepine
- døsigheit (6 måneder til under 2 år)
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe («vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til under 2 år)
- nedsatt appetitt («svært vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til under 2 år)
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multifforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryser kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre pappesken skal merkes med den nye datoen for kassering ved 2 °C til 8 °C. Vaksinen kan ikke fryses på nytt etter tining.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortynning, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortynnet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml med 3 mikrogram tozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 10 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et rødbrunt vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxembourg:** 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvis barnet ikke har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller ikke har hatt SARS-CoV-2-infeksjon tidligere, kan du administrere Comirnaty intramuskulært etter fortynning som en primær serie på maksimalt 3 doser (totalt antall doser påkrevd som primær serie) (0,2 ml hver); den andre dosen gitt 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose minst 8 uker etter den andre dosen for å fullføre den primære serien.

Hvis barnet har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller har hatt SARS-CoV-2-infeksjon tidligere, skal Comirnaty gis intramuskulært etter fortynning av en enkeltdose på 0,2 ml. Hvis personen hadde blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal personen få en dose av Comirnaty minst 3 måneder etter den forrige dosen.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **rødbrunt plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (spedbarn og barn 6 måneder til 4 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 2,2 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnete dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnete vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnete vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnete hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnete dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnete dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon Voksne og ungdom fra 12 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran/riltozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.1 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.1 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.1 er og hva det brukes mot

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2. Den gis til voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er kun til personer som tidligere har mottatt minst en primær vaksinasjonsserie mot covid-19.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Original/Omicron BA.1 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi deg covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før du får Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis vaksinen dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt denne vaksinen tidligere.
- du er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- du har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Du kan imidlertid få vaksinen dersom du

- har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- du har et blødningsproblem, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler
- du har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustethet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Original/Omicron BA.1 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis du har et redusert immunforsvar, kan det hende du får flere doser med Comirnaty Original/Omicron BA.1. I disse tilfellene bør du fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør dine nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med legen om hva som er hensiktsmessige tiltak for deg.

Barn

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Original/Omicron BA.1

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom du nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.1 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Mens informasjon om effekter på graviditet eller det nyfødte barnet etter vaksinasjon i løpet av første trimester er begrenset, er det ikke sett noen endring i risikoen for spontanabort. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan benyttes under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.1 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vent til disse bivirkningene er borte før du kjører bil eller bruker maskiner.

3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.1 blir gitt

Comirnaty Original/Omicron BA.1 gis som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i overarmen.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er kun til personer som tidligere har mottatt minst en primær vaksinasjonsserie mot covid-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 kan gis minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Hør med legen din om du er kvalifisert for booster-dosen og når du kan ta den.

Dersom du har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan du få flere doser av Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Hvis du vil ha mer informasjon om den primære vaksineringsserien hos personer som er 12 år og eldre, kan du lese pakningsvedlegget for andre formuleringer.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Original/Omicron BA.1.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Original/Omicron BA.1 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Noen av disse bivirkningene forekom litt hyppigere hos ungdom i alderen 12 til 15 år sammenlignet med voksne.

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- rødhet på injeksjonsstedet
- kvalme, oppkast
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter booster-dose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.1

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frossede vaksiner kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryselagring, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre esken skal merkes med en ny kasseringsdato ved 2 °C til 8 °C. Etter tining skal ikke vaksinen fryses på nytt.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Original/Omicron BA.1

- Virkestoffene i covid-19 mRNA-vaksinen (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran og riltozinameran. Hvert hetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml med 15 mikrogram tozinameran (Original) og 15 mikrogram riltozinameran (Omicron BA.1) per dose.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.1 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippelokk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hetteglass eller 195 hetteglass
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dosen med Comirnaty Original/Omicron BA.1 er på 0,3 ml som gis intramuskulært.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 er kun indisert for personer som tidligere har mottatt minst en primær vaksinasjonsserie mot covid-19.

Det skal være et opphold på minst 3 måneder mellom administrering av Comirnaty Original/Omicron BA.1 og den forrige dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.1 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. En pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon Voksne og ungdom fra 12 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran/famtozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2. Den gis til voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi deg covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før du får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis vaksinen dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt denne vaksinen tidligere.
- du er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- du har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Du kan imidlertid få vaksinen dersom du har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- du har et blødningsproblem, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler
- du har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et

legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskelen) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksinerings med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksinerings bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis du har et redusert immunforsvar, kan det hende du får flere doser med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I disse tilfellene bør du fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør dine nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med legen om hva som er hensiktsmessige tiltak for deg.

Barn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Se preparatomtalen for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder

Andre legemidler og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom du nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Mens informasjon om effekter på graviditet eller det nyfødte barnet etter vaksinasjon i løpet av første trimester er begrenset, er det ikke sett noen endring i risikoen for spontanabort. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vent til disse bivirkningene er borte før du kjører bil eller bruker maskiner.

3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gis som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i overarmen.

Du vil få 1 injeksjon uansett om du har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis du har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør du ikke få en dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom du har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan du få flere doser av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Noen av disse bivirkningene forekom litt hyppigere hos ungdom i alderen 12 til 15 år sammenlignet med voksne.

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- rødhet på injeksjonsstedet
- kvalme, oppkast
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frossede vaksiner kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Enkeldosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tinte hetteglass: Etter uttak fra fryselagring, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre esken skal merkes med en ny kasseringsdato ved 2 °C til 8 °C. Etter tining skal ikke vaksinen fryses på nytt.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Åpnede hetteglass: Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Virkestoffene i covid-19 mRNA-vaksinen (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran og famtozinameran.
 - Et enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml med 15 mikrogram tozinameran (Original) og 15 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dose.
 - Et multidosehetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml med 15 mikrogram tozinameran (Original) og 15 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dose.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediy)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i enten:

- Et enkeltdosehetteglass med 1 dose i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippelokk i plast med aluminiumsforsegling; eller
- Et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippelokk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass

Pakningsstørrelser multidosehetteglass: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon

Barn fra 5 til 11 år

covid-19 mRNA-vaksine
tozinameran/famtozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2. Den gis til barn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år).

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse

- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksinerings med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksinerings bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I disse tilfellene bør du fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør dine nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for deg.

Barn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 5 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder til 4 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek før barnet ditt får denne vaksinen dersom barnet ditt er gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Det er begrenset med informasjon om effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet etter vaksinerings i løpet av første trimester. Samtidig er det ikke sett noen endringer i risikoen for spontanabort. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene

er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gis etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en muskel i barnets overarm.

Barnet vil få 1 injeksjon uansett om han/hun har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser av Comirnaty.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 5 til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryser kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre pappesken skal merkes med den nye datoen for kassering ved 2 °C til 8 °C. Vaksinen kan ikke fryses på nytt etter tining.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortykning, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortynnet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Virkestoffene i covid-19 mRNA-vaksinen (nukleosidmodifisert) som tozinameran og famtozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml med 5 mikrogram med tozinameran (Original) og 5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dose.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediy)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 10 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et oransje vippeløkk i plast med aluminiumsforsigling.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært etter fortyning som en enkeltdose på 0,2 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **oransje plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (barn 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 4 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,3 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnete dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnete vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnete vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnete hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnete dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnete dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 for barn i alderen 5 til 11 år. Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon Barn fra 5 til 11 år covid-19 mRNA-vaksine tozinameran/famtozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2. Den gis til barn fra 5 til 11 år

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler

- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskelen) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 5 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek før barnet ditt får denne vaksinen dersom barnet ditt er gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Mens informasjon om effekter på graviditet eller det nyfødte barnet etter vaksinasjon i løpet av første trimester er begrenset, er det ikke sett noen endring i risikoen for spontanabort. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gis som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i barnets overarm.

Barnet vil få 1 injeksjon uansett om han/hun har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 5 til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon

- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frossede vaksiner kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Enkeltdosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tinte hetteglass: Etter uttak fra fryselagring, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre esken skal merkes med en ny kasseringsdato ved 2 °C til 8 °C. Etter tining skal ikke vaksinen fryses på nytt.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Åpnede hetteglass: Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Virkestoffene i covid-19 mRNA-vaksinen (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran og famtozinameran.
 - Et enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml med 5 mikrogram tozinameran (Original) og 5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dose.
 - Et multidosehetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml med 5 mikrogram tozinameran (Original) og 5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) per dose.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en gjennomsiktig til lett opaliserende dispersjon (pH: 6,9-7,9) i enten:

- Et enkeltdosehetteglass med 1 dose i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et blått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling; eller
- Et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et blått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass

Pakningsstørrelser multidosehetteglass: 10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Tyskland

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **blått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (barn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en gjennomsiktig til lett opaliserende dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 for barn i alderen 5 til 11 år.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødsvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødsvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon

Spedbarn og barn fra 6 måneder til 4 år

covid-19 mRNA-vaksine tozinameran/famtozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Det gis til spedbarn og barn fra 6 måneder til 4 år.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon

- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn fra 5 år til 11 år.

Det finnes formuleringer for barn i alderen 5 år til 11 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke beregnet på personer eldre enn 5 år.

For detaljer for bruk hos personer eldre enn 5 år, se pakningsvedlegget for andre formuleringer.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 blir gitt

Hvis spedbarnet er fra 6 måneder til under 12 måneder gammel, kommer han/hun til å bli gitt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en lårmuskel. Hvis spedbarnet eller barnet er 1 år eller eldre, får han/hun Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en muskel i låret eller i en muskel i overarmen.

Hvis barnet ikke har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller ikke har hatt covid-19 tidligere, vil barnet ditt få maksimalt 3 injeksjoner (det totale antallet doser i den primære serien).

Det anbefales at du får den andre dosen 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose minst 8 uker etter den andre dosen for å fullføre den primære serien.

Hvis barnet tidligere har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller har hatt covid-19, får barnet 1 injeksjon. Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet ditt fyller 5 år mellom dosene i den primære serien, bør han/hun fullføre den primære serien med samme dosenivå på 3 mikrogram.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert) kan han/hun få flere doser med Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Kombinasjon med andre covid-19-vaksiner

Barnet ditt kan få enten Comirnaty eller Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (eller en kombinasjon av begge) i den primære serien. Barnet ditt skal ikke få flere enn det totale antallet doser som er nødvendig som primær serie. Barnet ditt skal bare bli administrert den primære serien én gang

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- irritabilitet (6 måneder til under 2 år)
- injeksjonsstedet: smerte/ømheter, hevelse
- tretthet, hodepine
- døsighet (6 måneder til under 2 år)
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe («vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til under 2 år)
- nedsatt appetitt («svært vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til under 2 år)
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryser kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre pappesken skal merkes med den nye datoen for kassering ved 2 °C til 8 °C. Vaksinen kan ikke fryses på nytt etter tining.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortynning, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortynnet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Virkestoffer i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles tozinameran og famtozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml med 1,5 mikrogram tozinameran (Original) og 1,5 mikrogram famtozinameran (Omicron BA.4-5) i hver dose.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 10 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et rødbrunt vippelokk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvis barnet ikke har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller ikke har hatt SARS-CoV-2-infeksjon tidligere, kan du administrere Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulært etter fortyning som en primær serie på maksimalt 3 doser (totalt antall doser påkrevd

som primær serie) (0,2 ml hver); den andre dosen gitt 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose minst 8 uker etter den andre dosen for å fullføre primære serien.

Hvis barnet har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller har hatt SARS-CoV-2-infeksjon tidligere, skal Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gis intramuskulært etter fortykning av en enkeltdose på 0,2 ml. Hvis personen hadde blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal personen få en dose av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 minst 3 måneder etter den forrige dosen.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **rødbrunnt plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (spedbarn og barn 6 måneder til 4 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 2,2 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortykning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortykning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.

- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortykning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon Voksne og ungdom fra 12 år covid-19 mRNA-vaksine rakstozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon gis til voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi deg covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før du får Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal ikke gis

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis vaksinen dersom:

- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at du ble gitt denne vaksinen tidligere.
- du er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- du har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Du kan imidlertid få vaksinen dersom du har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse

- du har et blødningsproblem, du får lett blåmerker eller du bruker blodfortynnende legemidler
- du har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksinerings med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksinerings bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustethet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Omicron XBB.1.5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen varer.

Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis du har et redusert immunforsvar, kan det hende du får flere doser med Comirnaty Omicron XBB.1.5. I disse tilfellene bør du fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør dine nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med legen om hva som er hensiktsmessige tiltak for deg.

Barn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn i alderen 6 måneder og over og barn under 12 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder

Andre legemidler og Comirnaty Omicron XBB.1.5

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom du nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Det er begrenset med informasjon om effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet etter vaksinerings i løpet av første trimester. Samtidig er det ikke sett noen endringer i risikoen for spontanabort. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelige godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vent til disse bivirkningene er borte før du kjører bil eller bruker maskiner.

3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt

Comirnaty Omicron XBB.1.5 gis som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i overarmen.

Du vil få 1 injeksjon uansett om du har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis du har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør du ikke få en dose av Comirnaty Omicron XBB.1.5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom du har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan du få flere doser av Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Omicron XBB.1.5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Noen av disse bivirkningene forekom litt hyppigere hos ungdom i alderen 12 til 15 år sammenlignet med voksne.

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- rødhet på injeksjonsstedet
- kvalme, oppkast
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan

føre til tungpustethet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frossede vaksiner kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Enkeltdosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tinte hetteglass: Etter uttak fra fryselagring, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre esken skal merkes med en ny kasseringsdato ved 2 °C til 8 °C. Etter tining skal ikke vaksinen fryses på nytt.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Åpnede hetteglass: Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles rakstozinameran.
 - Et enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml med 30 mikrogram rakstozinameran.
 - Et multidosehetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml med 30 mikrogram rakstozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i enten:

- et endosehetteglass med 1 dose i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling; eller
- et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et grått vippeløkk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass

Pakningsstørrelser multidosehetteglass: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Tyskland

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty Omicron XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **grått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (12 år og eldre).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon Barn fra 5 til 11 år covid-19 mRNA-vaksine rakstozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon gis til barn fra 5 til 11 år (dvs. 5 til under 12 år).

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen

- dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustethet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Omicron XBB.1.5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty Omicron XBB.1.5. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 5 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Omicron XBB.1.5

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek før barnet ditt får denne vaksinen dersom barnet ditt er gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Det er begrenset med informasjon om effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet etter vaksiner i løpet av første trimester. Samtidig er det ikke sett noen endringer i risikoen for spontanabort. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt

Comirnaty Omicron XBB.1.5 gis etter fortykning som en injeksjon på 0,2 ml i en muskel i barnets overarm.

Barnet vil få 1 injeksjon uansett om han/hun har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty Omicron XBB.1.5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser med Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Omicron XBB.1.5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 5 til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multiforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 4 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryser kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre pappesken skal merkes med den nye datoen for kassering ved 2 °C til 8 °C. Vaksinen kan ikke fryses på nytt etter tining.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortykning, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortyntet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles rakstozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml med 10 mikrogram rakstozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylglykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 10 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et oransje vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass eller 195 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Tyskland

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært etter fortyning som en enkeltdose på 0,2 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **oransje plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (barn 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 4 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjennomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **1,3 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 1,3 ml luft i den tomme fortynningsprøyten.
- Vend den fortynnede dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnede vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnede hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnede dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnede dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 for barn i alderen 5 til 11 år. Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon Barn fra 5 til 11 år covid-19 mRNA-vaksine rakstozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2. Den gis til barn fra 5 til 11 år

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske,dispersjon fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse

- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksiner med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksiner og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksiner bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustethet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Omicron XBB.1.5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty Omicron XBB.1.5. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram/dose injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn under 5 år.

Det finnes formuleringer for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Omicron XBB.1.5

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek før barnet ditt får denne vaksinen dersom barnet ditt er gravid.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 under graviditet. En stor mengde informasjon fra gravide kvinner vaksinert med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen i løpet av andre og tredje trimester har imidlertid ikke vist noen uønskede effekter på graviditeten eller det nyfødte barnet. Mens informasjon om effekter på graviditet eller det nyfødte barnet etter vaksinasjon i løpet av første trimester er begrenset, er det ikke sett noen endring i risikoen for spontanabort. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes under graviditet.

Det er foreløpig ingen data tilgjengelige vedrørende bruk av Comirnaty Omicron XBB.1.5 ved amming. Det forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. Data fra kvinner som ammet etter vaksinasjon med den opprinnelig godkjente Comirnaty-vaksinen har ikke vist noen risiko for bivirkninger hos nyfødte/spedbarn som ammes. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan benyttes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt

Comirnaty Omicron XBB.1.5 gis som en injeksjon på 0,3 ml i en muskel i barnets overarm.

Barnet vil få 1 injeksjon uansett om han/hun har fått en covid-19-vaksine før eller ikke.

Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty Omicron XBB.1.5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser med Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Omicron XBB.1.5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- injeksjonsstedet: smerte, hevelse
- tretthet, hodepine
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 5 til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet
- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskel (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan

føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multifforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frossede vaksiner kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Enkeldosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Multidosehetteglass: Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C, kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 6 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Tinte hetteglass: Etter uttak fra fryselagring, kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre esken skal merkes med en ny kasseringsdato ved 2 °C til 8 °C. Etter tining skal ikke vaksinen fryses på nytt.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Åpnede hetteglass: Etter at det er stukket hull i proppen, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Virkestoffene i covid-19 mRNA-vaksinen (nukleosidmodifisert) kalles rakstozinameran.
 - Et enkeltdosehetteglass inneholder 1 dose à 0,3 ml med 10 mikrogram rakstozinameran per dose.
 - Et multidosehetteglass inneholder 6 doser à 0,3 ml med 10 mikrogram rakstozinameran per dose.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en gjennomsiktig til lett opaliserende dispersjon (pH: 6,9-7,9) i enten:

- Et enkeltdosehetteglass med 1 dose i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et blått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling; eller
- Et multidosehetteglass med 6 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et blått vippelukk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser enkeltdosehetteglass: 10 hetteglass

Pakningsstørrelser multidosehetteglass: 10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Tyskland

Telefon: +49 6131 9084-0

Faks: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært som en enkeltdose på 0,3 ml uavhengig av tidligere covid-19-vaksinasjonsstatus.

Når det gjelder personer som har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal Comirnaty

Omicron XBB.1.5 administreres minst 3 måneder etter den siste dosen av en covid-19-vaksine.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **blått plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogram)/dose injeksjonsvæske, dispersjon** (barn i alderen 5 til 11 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for den formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining. Sørg for at hetteglassene er helt tint før bruk.
 - Enkeltdosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine.
 - Multidosehetteglass: en pakning med 10 hetteglass kan ta 6 timer å tine
- Når hetteglass overføres til oppbevaring ved 2 °C til 8 °C skal utløpsdatoen på esken oppdateres.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan individuelle frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Klargjøring av 0,3 ml doser

- Bland forsiktig ved å vende hetteglasset 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Før blanding kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off-white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Etter blanding skal vaksinen fremstå som en gjennomsiktig til lett opaliserende dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- Sjekk om hetteglasset er et enkeltdosehetteglass eller et multidosehetteglass og følg gjeldende instruksjoner om håndtering nedenfor:
 - Enkeltdosehetteglass
 - Trekk opp en enkeltdose på 0,3 ml vaksine.
 - Kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
 - Multidosehetteglass
 - Multidosehetteglass inneholder 6 doser á 0,3 ml hver.
 - Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
 - Trekk opp 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 for barn i alderen 5 til 11 år.

Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 6 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en sjette dose fra et enkelt hetteglass.

- Hver dose må inneholde 0,3 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,3 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.
- Noter riktig dato/tid på hetteglasset. Kasser ubrukt vaksine 12 timer etter at det er stukket hull i proppen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon Spedbarn og barn fra 6 måneder til 4 år covid-19 mRNA-vaksine rakstozinameran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Comirnaty Omicron XBB.1.5 er og hva det brukes mot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 er en vaksine for å forhindre covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon gis til spedbarn og barn fra 6 måneder til 4 år.

Vaksinen fører til at immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) produserer antistoffer og blodceller som virker mot viruset, og dermed gir beskyttelse mot covid-19.

Ettersom Comirnaty Omicron XBB.1.5 ikke inneholder viruset for å produsere immunitet, kan den ikke gi barnet ditt covid-19.

Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal ikke gis

- dersom barnet ditt er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege, apotek eller sykepleier før barnet ditt gis vaksinen dersom barnet ditt:

- noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon eller pusteproblemer etter en annen injeksjon med en vaksine eller etter at barnet ditt ble gitt denne vaksinen tidligere.
- er nervøs for vaksinasjonsprosessen eller noen gang har besvimt etter en injeksjon
- har alvorlig sykdom eller infeksjon med høy feber. Barnet ditt kan imidlertid få vaksinen

- dersom han/hun har mild feber eller øvre luftveisinfeksjon, for eksempel forkjølelse
- har et blødningsproblem, får lett blåmerker eller bruker blodfortynnende legemidler
- har et svekket immunsystem, på grunn av en sykdom som for eksempel hiv-infeksjon eller et legemiddel som for eksempel kortikosteroider som påvirker immunsystemet ditt

Det er en økt risiko for myokarditt (betennelse i hjertemuskel) og perikarditt (betennelse i hjerteposen) etter vaksinerings med Comirnaty (se avsnitt 4). Disse tilstandene kan oppstå innen få dager etter vaksinerings og har primært forekommet innen 14 dager. De har blitt observert oftere etter den andre dosen, og oftere hos gutter og yngre menn. Risikoen for myokarditt og perikarditt ser ut til å være lavere hos barn i alderen 5 til 11 år sammenlignet med barn i alderen 12 til 17 år. De fleste tilfeller av myokarditt og perikarditt blir friske. Noen tilfeller krevde intensiv støttebehandling og dødelige tilfeller er sett. Etter vaksinerings bør du være oppmerksom på tegn på myokarditt og perikarditt, slik som tungpustenhet, hjertebank og brystsmerte. Oppsøk legehjelp umiddelbart hvis disse oppstår.

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Comirnaty Omicron XBB.1.5 vil gi fullstendig beskyttelse til alle som får den og det er ikke kjent hvor lenge barnets beskyttelse varer.

Effekten av Comirnaty kan være lavere hos personer som har et redusert immunforsvar (er immunkompromitterte). Hvis barnet ditt har et redusert immunforsvar, kan det hende han/hun får flere doser med Comirnaty. I disse tilfellene bør barnet fortsette å ta fysiske forholdsregler for å forhindre COVID-19 smitte. I tillegg bør barnets nærkontakter, hvis mulig, vaksineres. Snakk med barnets lege om hva som er hensiktsmessige tiltak for ham/henne.

Barn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke anbefalt til barn fra 5 år til 11 år.

Det finnes formuleringer for barn i alderen 5 år til 11 år. Les pakningsvedlegget for flere opplysninger om andre formuleringer.

Vaksinen er ikke anbefalt til spedbarn under 6 måneder.

Andre legemidler og Comirnaty Omicron XBB.1.5

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, eller dersom barnet ditt nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon er ikke beregnet på personer eldre enn 5 år.

For detaljer for bruk hos personer eldre enn 5 år, se pakningsvedlegget for andre formuleringer.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av vaksinen angitt i avsnitt 4 (Mulige bivirkninger) kan midlertidig påvirke barnets evne til å bruke maskiner eller drive med aktiviteter, som sykling. Vent til disse bivirkningene er borte før du gjenopptar aktiviteter som krever barnets fulle oppmerksomhet.

3. Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 blir gitt

Hvis spedbarnet er fra 6 måneder til under 12 måneder gammel, kommer han/hun til å bli gitt Comirnaty Omicron XBB.1.5 etter fortytning som en injeksjon på 0,2 ml i en lårmuskel. Hvis spedbarnet eller barnet er 1 år eller eldre, får han/hun Comirnaty Omicron XBB.1.5 etter fortytning som en injeksjon på 0,2 ml i en muskel i låret eller i en muskel i overarmen.

Hvis barnet ikke har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller ikke har hatt covid-19 tidligere, vil barnet få maksimalt 3 injeksjoner (det totale antallet doser i den primære serien). Det anbefales at andre dose tas 3 uker etter første dose etterfulgt av en tredje dose minst 8 uker etter den andre dosen, for å fullføre den primære serien.

Hvis barnet tidligere har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller har hatt covid-19, får barnet 1 injeksjon. Hvis barnet har blitt vaksinert med en covid-19-vaksine før, bør han/hun ikke få en dose av Comirnaty Omicron XBB.1.5 før det har gått minst 3 måneder siden den forrige dosen.

Dersom barnet fyller 5 år mellom dosene i den primæreserien, bør han/hun fullføre den primære serien med samme dosenivå på 3 mikrogram.

Dersom barnet ditt har redusert immunsystem (er immunkompromittert), kan han/hun få flere doser med Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Kombinasjon med andre covid-19-vaksiner

Barnet ditt kan få enten Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 (eller en kombinasjon) i den primære serien. Barnet ditt skal ikke få flere enn det totale antallet doser som er nødvendig som primær serie. Barnet ditt skal bare bli administrert den primære serien én gang.

Spør barnets lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Comirnaty Omicron XBB.1.5.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- irritabilitet (6 måneder til under 2 år)
- injeksjonsstedet: smerte/ømheter, hevelse
- tretthet, hodepine
- døsigheit (6 måneder til under 2 år)
- muskelsmerter, leddsmerter
- frysninger, feber
- diaré

Vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- kvalme, oppkast
- rødhet på injeksjonsstedet («svært vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til 11 år)
- forstørrede lymfeknuter (sett oftere etter boosterdose)

Mindre vanlige bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 100 personer

- følelse av uvelhet, følelse av svakhet eller mangel på energi/søvnighet
- smerter i arm
- søvnløshet
- kløe på injeksjonsstedet
- allergisk reaksjon som utslett eller kløe («vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til under 2 år)
- nedsatt appetitt («svært vanlige» i aldersgruppen 6 måneder til under 2 år)
- svimmelhet
- overdreven svetting, nattesvette

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer

- midlertidig lammelse på den ene siden av ansiktet

- allergisk reaksjon som elveblest eller hevelser i ansiktet

Svært sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer

- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) eller betennelse i hjerteposen (perikarditt), som kan føre til tungpustenhet, hjertebank eller brystsmerte

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- alvorlig allergisk reaksjon
- omfattende hevelse i det vaksinerte lemmet
- hevelse i ansiktet (kan forekomme hos pasienter som har fått hudfyllstoffer («fillers») i ansiktet)
- en hudreaksjon som gir rødt utslett med flekker på huden som kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten omgitt av blekere røde ringer (erythema multifforme)
- uvanlig følelse i huden, som prikking eller stikking (parestesi)
- redusert følelse eller følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kraftig menstruasjonsblødning (de fleste tilfellene ser ut til å være lite alvorlige og forbigående)

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#) og inkludere batch-/lot-nummer om tilgjengelig. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Påfølgende informasjon om oppbevaring, utløpsdato, bruk og håndtering er beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i fryser ved -90 °C til -60 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Vaksinen mottas frosset ved -90 °C til -60 °C. Frosset vaksine kan oppbevares ved enten -90 °C til -60 °C eller 2 °C til 8 °C etter levering.

Ved oppbevaring frosset ved -90 °C til -60 °C kan pakninger med 10 hetteglass av vaksinen tines ved 2 °C til 8 °C i 2 timer, eller enkeltstående hetteglass kan tines ved romtemperatur (inntil 30 °C) i 30 minutter.

Etter uttak fra fryser kan det uåpnede hetteglasset oppbevares og transporteres nedkjølt ved 2 °C til 8 °C i inntil 10 uker, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides. Den ytre pappesken skal merkes med den nye datoen for kassering ved 2 °C til 8 °C. Vaksinen kan ikke fryses på nytt etter tining.

Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares i inntil 12 timer ved temperaturer mellom 2 °C til 30 °C.

Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Etter fortykning, oppbevar vaksinen ved 2 °C til 30 °C og bruk innen 12 timer, noe som inkluderer en transporttid på inntil 6 timer. All ubrukt vaksine skal kasseres.

Bruk ikke denne vaksinen hvis du oppdager partikler eller misfarging i fortynnet vaksine.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Virkestoff i covid-19 mRNA-vaksine (nukleosidmodifisert) kalles rakstozinameran. Etter fortynning inneholder hvert hetteglass 10 doser à 0,2 ml med 3 mikrogram rakstozinameran.
- Andre innholdsstoffer er:
 - ((4-(hydroksybutyl)azanediyl)bis(heksan-6,1-diyl)bis(2-heksyldekanooat) (ALC-0315)
 - 2-[(polyetylen glykol)-2000]-N,N-ditetradekylacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolhydroklorid
 - sukrose
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Comirnaty Omicron XBB.1.5 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit til off-white dispersjon (pH: 6,9-7,9) i et multidosehetteglass med 10 doser i et 2 ml klart hetteglass (type I-glass), med en gummipropp og et rødbrunt vippelokk i plast med aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Tyskland

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

- **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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på andre språk.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvis barnet ikke har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller ikke har hatt SARS-CoV-2-infeksjon tidligere, kan du administrere Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulært etter fortyning som en primær serie på maksimalt 3 doser (totalt antall doser påkrevd som primær serie) (0,2 ml hver); den andre dosen gitt 3 uker etter den første dosen etterfulgt av en tredje dose minst 8 uker etter den andre dosen for å fullføre den primære serien.

Hvis barnet har fullført en covid-19 primær vaksinasjonsserie eller har hatt SARS-CoV-2-infeksjon tidligere, skal Comirnaty Omicron XBB.1.5 gis intramuskulært etter fortyning av en enkeltdose på 0,2 ml. Hvis personen hadde blitt vaksinert med en covid-19-vaksine tidligere, skal personen få en dose av Comirnaty Omicron XBB.1.5 minst 3 måneder etter den forrige dosen.

Ytterligere doser kan gis til personer som er alvorlig immunkompromitterte.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner om håndtering før bruk

Comirnaty Omicron XBB.1.5 skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den klargjorte dispersjonen.

- **Bekreft** at hetteglasset har et **rødblunt plastlokk** og at **produktnavnet er Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogram)/dose konsentrat til injeksjonsvæske, dispersjon** (spedbarn og barn 6 måneder til 4 år).
- Hvis hetteglasset har et annet produktnavn på etiketten, se preparatomtalen for denne formuleringen.
- Hvis hetteglasset oppbevares frosset, må det tines før bruk. Frosne hetteglass skal overføres til et miljø med 2 °C til 8 °C for tining; en pakning med 10 hetteglass kan ta 2 timer å tine. Påse at hetteglass er fullstendig tint før bruk.
- Når vaksinen flyttes til oppbevaring i 2 °C til 8 °C, må den oppdaterte utløpsdatoen skrives på den ytre esken.
- Uåpnede hetteglass kan **oppbevares i inntil 10 uker ved 2 °C til 8 °C**, forutsatt at utløpsdatoen (EXP) som er angitt på pakningen ikke overskrides.
- Alternativt kan enkeltstående frosne hetteglass tines i 30 minutter i temperaturer inntil 30 °C.
- Før bruk kan det uåpnede hetteglasset oppbevares i inntil 12 timer i temperaturer opptil 30 °C. Tinte hetteglass kan håndteres ved rombelysning.

Fortynning

- La det tinte hetteglasset nå romtemperatur, og vend hetteglasset forsiktig 10 ganger før fortynning. Skal ikke ristes.
- Før fortynning kan den tinte dispersjonen inneholde hvite til off white ugjenomsiktige amorfe partikler.
- Den tinte vaksinen må fortynnes i det opprinnelige hetteglasset med **2,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning** ved hjelp av en 21 gauge eller smalere kanyle og aseptiske teknikker.
- Utlign hetteglassets trykk før kanylen fjernes fra hetteglasset ved å trekke ut 2,2 ml luft i den tomme fortynningssprøyten.
- Vend den fortynnete dispersjonen forsiktig 10 ganger. Skal ikke ristes.
- Den fortynnete vaksinen skal fremstå som en hvit til off-white dispersjon uten synlige partikler. Ikke bruk den fortynnete vaksinen hvis det er synlige partikler eller den er misfarget.
- De fortynnete hetteglassene skal merkes med **dato og tid for kassering**.
- Oppbevares ved 2 °C til 30 °C **etter fortynning** og brukes innen **12 timer**.
- Den fortynnete dispersjonen skal ikke fryses eller ristes. Dersom den settes i kjøleskap skal den fortynnete dispersjonen nå romtemperatur før bruk.

Klargjøring av 0,2 ml doser

- Etter fortynning inneholder hetteglasset 2,6 ml, hvorav 10 doser à 0,2 ml kan trekkes ut.
- Bruk aseptisk teknikk til å rengjøre hetteglassproppen med en antiseptisk vattpinne til engangsbruk.
- Trekk opp 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 for spedbarn og barn i alderen 6 måneder til 4 år.
Det skal brukes **sprøyter og/eller kanyler med lavt dødvolum** for å trekke ut 10 doser fra et enkelt hetteglass. Sprøyte-/kanylekombinasjonen skal ha et dødvolum som ikke er større enn 35 mikroliter. Hvis det brukes standard sprøyter og kanyler er det ikke sikkert det er nok volum til å trekke ut en tiende dose fra et enkelt hetteglass.
- Hver dose må inneholde 0,2 ml vaksine.
- Hvis mengden vaksine som er igjen i hetteglasset ikke kan gi en full dose på 0,2 ml, kast hetteglasset og eventuelt overskuddsvolum.

- Kasser ubrukt vaksine innen 12 timer etter fortynning.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.